

Aus der Medizinischen Poliklinik der  
Johannes - Gutenberg - Universität, Mainz.  
Direktor: Prof.Dr.med.R.Duesberg.

DIE BEHANDLUNG DER POLYCYTHAEMIA VERA RUBRA MIT  
RADIOAKTIVEM PHOSPHOR.

Eine Zusammenstellung und Auswertung der Literatur über die Grundlagen und Ergebnisse dieser Behandlungsmethode, nebst einer Darstellung der bisher an der Medizinischen Poliklinik der Johannes Gutenberg Universität Mainz behandelten Polycythaemiefälle.

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Hohen Medizinischen Fakultät der  
Johannes - Gutenberg - Universität, Mainz.

vorgelegt von  
HANS-GÜNTHER COERPER  
aus  
Meisenheim/Glan  
Mainz 1957



Aus der Medizinischen Poliklinik der  
Johannes - Gutenberg - Universität, Mainz.  
Direktor: Prof.Dr.med.R.Duesberg.

DIE BEHANDLUNG DER POLYCYTHAEMIA VERA RUBRA MIT

RADIOAKTIVEM PHOSPHOR.

Eine Zusammenstellung und Auswertung der Literatur über die Grundlagen und Ergebnisse dieser Behandlungsmethode, nebst einer Darstellung der bisher an der Medizinischen Poliklinik der Johannes Gutenberg Universität Mainz behandelten Polycythaemiefälle.

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Hohen Medizinischen Fakultät der  
Johannes - Gutenberg - Universität, Mainz.

vorgelegt von  
HANS-GÜNTHER COERPER

aus  
Meisenheim/Glan

Mainz 1957



Referent: Prof.Dr.med.R.Duesberg  
Dekan: Prof.Dr.med.H.U.Köttgen

Datum des Diploms

16. Okt. 1957

Meinen lieben Eltern!



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554410\\_0091](https://archive.org/details/IA41554410_0091)

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

|                                                                                                                                                                 | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. <u>Kapitel</u>                                                                                                                                               |       |
| A) Das Krankheitsbild der Polycythaemia rubra vera                                                                                                              | 1     |
| B) Die bisherigen Behandlungsmethoden                                                                                                                           | 4     |
| II. <u>Kapitel</u>                                                                                                                                              |       |
| <u>Teil I</u>                                                                                                                                                   |       |
| Eigenschaften, Wirkung und Verteilung des radioaktiven Phosphors im Organismus.                                                                                 | 7     |
| <u>Teil II</u>                                                                                                                                                  |       |
| Die Behandlungsdurchführung                                                                                                                                     |       |
| A) Die Applikation in Abhängigkeit von Strahlungsverlust durch Ausscheidung, radioaktiven Zerfall und Faktoren, die eine ungleiche Dosisverteilung hervorrufen. | 11    |
| B) Dosierung des radioaktiven Phosphors                                                                                                                         |       |
| 1. Einheiten                                                                                                                                                    | 15    |
| 2. Gesichtspunkte zur Festlegung der Dosis                                                                                                                      | 16    |
| 3. Die Behandlungsdurchführung in Bezug auf die Dosierung.                                                                                                      | 18    |
| C) Durchführung der Behandlung in Kombination mit Aderlässen                                                                                                    | 23    |
| III. <u>Kapitel</u>                                                                                                                                             |       |
| <u>Teil I</u>                                                                                                                                                   |       |
| Auswirkungen der Radiophosphorbehandlung auf die objektiven und subjektiven Zeichen der Krankheit                                                               |       |
| A) Auswirkungen auf die Zellen des peripheren Blutes                                                                                                            | 24    |
| B) Veränderungen am Knochenmarkspunktat                                                                                                                         | 31    |
| C) Auswirkungen auf die Blutvolumenverhältnisse                                                                                                                 | 32    |
| D) Auswirkungen auf die subjektiven und objektiven Zeichen der Polycythaemie                                                                                    | 34    |
| <u>Teil II</u>                                                                                                                                                  |       |
| Über die Dauer des Therapieerfolges und die Lebenserwartung der Patienten                                                                                       |       |
| A) Remissionsdauer und die sie beeinflussenden Faktoren                                                                                                         | 38    |
| B) Todesursachen und Lebenserwartung                                                                                                                            | 42    |
| <u>Teil III</u>                                                                                                                                                 |       |
| Komplikationen und Nebenwirkungen                                                                                                                               | 45    |
| IV. <u>Kapitel</u>                                                                                                                                              |       |
| <u>Teil I</u>                                                                                                                                                   |       |
| Kasuistik                                                                                                                                                       | 51    |
| <u>Teil II</u>                                                                                                                                                  |       |
| Epikrise                                                                                                                                                        | 62    |
| <u>Teil III</u>                                                                                                                                                 |       |
| Zusammenfassende Schlussbetrachtungen und Auswertung der Radiophosphorthherapie                                                                                 | 63    |
| Literaturverzeichnis                                                                                                                                            |       |





sich bei dieser Krankheit um eine relativ benigne, primäre Erkrankung des Knochenmarkes ohne erkennbare Ursachen, die in einer generalisiert-proliferierenden Umordnung des gesamten Markes besteht. (DAMASHEK). Die hochgradige Hyperaktivität nicht nur des erythropoetischen, sondern auch des leuko- und thrombopoetischen Systems, rechtfertigt die Annahme einer Panmyelopathie (WISEMANN und Mitarb.; DAMASHEK). Dies geht aus dem Anstieg der Megacaryocyten, Myelocyten und Erythroblasten im Einheitsvolumen des Knochenmarkes hervor und findet im Anstieg der Leukocyten und Thrombocyten und besonders der Erythrocyten im peripheren Blut seinen Niederschlag. So erhält man als Endergebnis dieser Panmyelopathie Erythrocytenwerte, die zwischen 6 Mill. und 9 Mill. im Einheitsvolumen liegen und noch darüber hinaus gehen können. Obwohl der Haemoglobingehalt auf Werte bis zu 170% steigt, liegt der Färbeindex meist aus Gründen des relativen Eisenmangels unter 1. Es kommt zu einem Nachlassen der Haemoglobinbildung bei ungehemmter Zellbildung. Ein Anzeichen hierfür ist der Anstieg der Retikulocyten auf 10 - 27 o/oo. Die Leukocytose schwankt meist zwischen 10 - 30 000 Zellen pro cmm Blut. Sehr häufig ist sie gefolgt oder begleitet von leukämoiden Reaktionen, die sich im Erscheinen unreifer granulopoetischer Zellen im peripheren Blut manifestieren. Da hiermit oft Leber- und besonders Milzschwellungen verbunden sind (nach VIDEBAECK in 50%, nach STROEBEL, HALL und PEASE in 65% der Fälle), erscheint in manchen Fällen die Unterscheidung von Polycythaemie und Leukaemie schwierig (TINNEY<sub>1</sub>; WISEMANN und Mitarb.). Der Thrombocytenanstieg ist von besonderer Bedeutung, da er nicht selten alle anderen haematologischen Gegebenheiten der Krankheit überschattet, indem spontane arterielle Thrombosen - ein sehr häufiges Vorkommnis - eintreten, die das klinische Bild beherrschen. Es werden Thrombocytenwerte zwischen 1 - 2 Mill./cmm Blut gefunden (REINHARD und Mitarb.). Aus der enormen Zellvermehrung im peripheren Blut resultiert eine Gesamtblutvolumenzunahme, die das Doppelte bis Dreifache des Normalen betragen kann, wobei oft Mengen von 7,7 - 23 Liter beobachtet werden (Hdb. Inn. Med.). Der Plasmaanteil entspricht meist normalen oder leicht erhöhten Verhältnissen. Es kommt zur Viskositätssteigerung (von normal 3,5 - 4,5 auf 8 - 10), zur Erhöhung des spezifischen Gewichtes auf Werte um 1080 (GADERMANN), zur Strömungsverlangsamung und zur Blutfülle in den Organen mit entsprechenden Symptomen. Man sieht in dieser Verlangsamung der Blutstromgeschwindigkeit einen kompensatorischen Vorgang, durch den das Minutenvolumen relativ klein gehalten wird, so dass die Herzarbeit zu Beginn des Leidens normal bleibt und der Herzmuskel vor übermäßiger Beanspruchung geschützt wird (GADERMANN). Trotzdem werden gewaltige Mehranforderungen an die Herztätigkeit gestellt, die Dekompensation wird begünstigt. In vielen Fällen findet sich eine mässige bis starke Blutdruckerhöhung (nach VIDEBAECK in einem Drittel der Fälle).

Das klinische Bild wird nun weitgehend durch diese grundlegenden Kriterien bestimmt, wobei das Überwiegen des einen oder des anderen Knochenmarkelementes bei den klinischen Erscheinungen den Ausschlag bilden kann.

Die Krankheit, die vorwiegend im höheren Alter auftritt, beginnt schleichend mit mannigfaltigen subjektiven Symptomen wie Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Blutwallungen und Schwindel. Durch eine gewisse Stimulation der Thyreoidea kommt es zu einer mässigen Grundumsatzerhöhung. Im Laufe der Erkrankung stellen sich dann weitere, stärkere subjektive Beschwerden wie Ohrensausen, Schlaflosigkeit, gesteigerte Erregbarkeit, Herzklopfen, Schweißausbrüche, ja sogar psychopathische Reaktionen ein. Man findet Durchblutungsstörungen verschiedener Art, z.B. Arteriospasmen, akrocyanotisch kalte Hände. Sehr häufig treten Störungen an den Beingefässen auf, chronische Ulcera cruris sind keine Seltenheit. Die Frequenz der Magengeschwüre bei der Polycythaemie ist, wohl als Folge von Thrombosen, relativ häufig, besonders beim männlichen Geschlecht. (Nach VIDEBAECK; DAMASHEK; LAWRENCE, BERLIN und HUFF in ungefähr 10 - 20% der Fälle). Neben thrombotischen Prozessen werden nicht selten Blutungen, besonders an den Schleimhäuten der Nase und des Zahnfleisches beschrieben. Als Grund hierfür werden vielfach Kapillarläsionen angeführt. DAMASHEK bestreitet dies jedoch. Da er keine Abnormitäten an den Kapillaren oder der Blutgerinnung entdeckt, vertritt er die Auffassung, es handle sich vielleicht um ein "Ausbrechen aus dem Gefässsystem". Nach einer grossen Statistik von STROEBEL, HALL und PEASE treten in 31% der Fälle Gefässkomplikationen ein, wobei die Thrombosen die Haemorrhagien überwiegen. Von anderer Seite werden die Haemorrhagien als die häufigsten Komplikationen angesehen und zwar bei 3/4 der weiblichen Patienten und der Hälfte der männlichen (VIDEBAECK).

Die Facies des Polycythaemikers ist bei voll ausgeprägter Krankheit sehr charakteristisch. Sie manifestiert sich in hochrotem Gesicht mit einem Stich ins Blaue, in oft deutlich rotverfärbten Konjunktiven und in Lippencyanose. An den distalen Bereichen der Extremitäten findet man ebenfalls bläulichrote Verfärbung. Der Augenhintergrund zeigt den typischen "Fundus polycythaemicus".

Der Verlauf der Krankheit ist ausgesprochen chronisch. Das Leben der Patienten wird meist durch eine der beschriebenen Komplikationen vorzeitig beendet. Nach STROEBEL, HALL und PEASE sterben offenbar mehr als 56% der Patienten an irgend einer Form dieser Gefässkomplikationen. Daher ist es schwer, etwas Genaues über den tatsächlichen Ausgang der Krankheit zu sagen. Die Meinungen hierüber sind verschieden, jedoch scheint es sehr wahrscheinlich, dass es umso eher zum Übergang in eine chronisch myeloische Leukaemie kommt, je länger die Krankheit dauert. STROEBEL, HALL, und PEASE finden beispielsweise diesen Ausgang bei einer

Krankheitsdauer von mehr als 10 Jahren in etwa 70% der Fälle. Die recht oft beschriebenen leukaemoiden Reaktionen im Verlauf der Krankheit deuten auf einen derartigen Ausgang hin. Es kann aber auch zu einem langsam einsetzenden Erlahmen der gesteigerten Knochenmarksfunktion kommen, woraus eine Myelofibrose des Markes resultiert (DAMASHEK). Die Erythrocyten- und Leukocytenproduktion sinkt ab und es entwickelt sich eine leuko - erythroblastische Anaemie und schliesslich eine Myelosklerose. Die Milz wird kompensatorisch zum Blutbildungsherd, es erscheinen Normoblasten und Myelocyten im peripheren Blut, und unter zunehmender Anaemie folgt der Tod.

Über die Ursache des Leidens herrscht noch weitgehende Unklarheit. Dies beweist das Bestehen mehrerer Theorien zur Ätiologie dieses Krankheitsgeschehens. Die älteste und heute wohl widerlegte Theorie ist die Sauerstoff-Mangel-Theorie. Dagegen spricht, dass es sich ja nicht nur um einen Erythrocytenanstieg, sondern auch um ein Anwachsen der anderen Blutelemente im peripheren Blut handelt. Eine gastrogene Theorie geht von der häufigen Vergesellschaftung der Polycythaemie mit Magengeschwüren aus (MORRIS, SCHIFF und FOULGER; HITZENBERGER; BARATH und FÜLÖP). Man dachte daran, die Polycythaemie als Gegenstück zur Perniciosa aufzufassen. Die Argumente hierfür sind heute auch sehr zweifelhaft geworden. Man hat weiter das Vorliegen von unbekannten stimulierenden Faktoren angenommen, deren chronischer Einwirkung das Mark ausgesetzt sei (WASSERMANN; DAMASHEK). Weiter wird die Störung eines Gleichgewichtes zwischen Stimulations- und Inhibitionsfaktoren angenommen. Solche Faktoren konnten bisher nicht dargestellt werden. Eine weitere Hypothese stellt die zentrale Disregulationstheorie dar (BEUELLI; FLAKS, HIMMEL und ZLOTNIK), wobei Disregulationen in der Gegend des Zwischenhirns angenommen werden (HAYNAL und Mitarb.). Eng verbunden damit ist die Auffassung der Polycythaemie als einer Folge peripherer Gefässstörungen, welche über mangelhafte Durchblutung des Zwischenhirns einer dauernden Anregung zur Zellneubildung im Mark Anlass geben (Hdb.d.Inn.Med.). REZNIKOFF, FOOT und BETHEA schliessen aus ihren Beobachtungen über Schädigungen an den Arteriolen- und Kapillarwänden des Knochenmarks auf eine Anoxaemie des Knochenmarkes als Ursache der polycythaemischen Reaktion. Sehr viel diskutiert wird die Frage, ob bei der Polycythaemie ein neoplastischer Prozess vorliegt. Die nahen Beziehungen zur Leukaemie unterstützen diese Annahme. Nach dieser Theorie, die heute als die wahrscheinlichste gilt, spricht man auch von einer relativ gutartigen Haemoblastose des erythropoetischen Systems.

#### B) Die bisherigen Behandlungsmethoden.

Bei der weitgehenden Unklarheit über die Ätiologie des Leidens ist es einleuchtend, dass bis heute eine ursächliche Therapie nicht be-

kannt ist.

Die bisher üblichen Behandlungsmethoden verfolgen im wesentlichen zwei Ziele: Einmal Verminderung der Zellproduktion im Knochenmark, zum anderen Rückdrängung der excessiven Blutzirkulation. Demnach lassen sich die Therapeutika auch in zwei grosse Gruppen einteilen: Die peripher angreifende Aderlassbehandlung und die Haemolytika, sowie die zentral angreifenden Cytostatika und die Röntgenbehandlung.

Die älteste und heute immer noch, meist in abgewandelter Form durchgeführte therapeutische Massnahme ist der Aderlass. Sinn und Zweck dieser Behandlung ist einmal eine Kreislaufentlastung mit Milderung der subjektiven Beschwerden. Zum anderen wird durch den wiederholten Blutentzug ein künstlicher Eisenmangelzustand geschaffen. Obwohl die Erythrocyten und der Haematokritwert meist zur Norm zurückgehen, ist diese Wirkung doch nur von kurzer Dauer und vor allem immer mit einem Reiz auf die Thrombopoese verbunden, was zu der gefürchteten Komplikation, der Thrombose, führen kann. Das Grundübel, die Hyperplasie des Knochenmarkes, wird nicht beseitigt. Die Wirkung auf die Leukocytose und Thrombocytose bleibt aus. Die Notwendigkeit sehr häufiger Aderlässe macht diese Methode sehr unbequem und verbietet sie vor allem oft bei älteren Patienten - mit denen man es in den meisten Fällen zu tun hat - da sich nicht selten kardio-vaskuläre Störungen und Kreislaufkollaps einstellen. Ausserdem ist festzustellen, dass der Reiz zur Erythrocytenneubildung durch die wiederholten Aderlässe immer stärker wird, ein Ergebnis, das gerade vermieden werden soll. Man hat auch versucht, eine Sideropenie künstlich noch zu verstärken durch Kombination einer Eisenmangelkost mit wiederholten Aderlässen (STEPHENS, KALTREIDER; DAMASHEK und HENSTELL; DAMASHEK). Dazu muss bemerkt werden, dass hieraus eine Unfähigkeit des Knochenmarkes zur Bildung entsprechender Haemoglobinemengen resultieren kann. Die Erzeugung deutlicher Hypochromaemie bei den Erythrocyten macht es oft unmöglich, den Haemoglobinwert über 13 g% zu halten, ohne den Erythrocyten zu gestatten polycythaemische Ausmasse anzunehmen (WISEMANN und Mitarb.).

Das vielfach angewandte Phenylhydrazin verfolgt im wesentlichen denselben Effekt der peripheren Blutentziehung durch intravasale Haemolyse (GIFFIN und ALLEN; STEALY). Dies wird bewiesen durch das Erscheinen von direkt nachweisbarem Bilirubin im Blut und durch Vermehrung der Gallenfarbstoffe im Harn. Die Haematinwerte im Serum zeigen deutlich den pathologischen Haemoglobininabbau. Durch Phenylhydrazin wird ein erneuter Reiz auf die Blutbildungsstätten gesetzt, wie aus der immer nachweisbaren, relativen Leukocytose und Thrombocytose hervorgeht (GOLDECK, GROTH und HORST). Neben der fehlenden Kontrolle über Thrombocyten und Leukocyten ist auch die Regulation der Dosis, um die Blutzellen in Grenzen zu halten, unmöglich (WISEMANN und Mitarb.). Die Nebenerschei-

nungen bei der Anwendung von Phenylhydrazin sind beträchtlich und bestehen ausser in erhöhter Thrombosegefahr in Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, psychischen Alterationen und nicht selten in einem manifesten Ikterus mit seinen Folgen. Therapieversuche mit Benzolpräparaten sind wohl heute verlassen worden.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass sowohl durch die Aderlass-therapie als auch durch Phenylhydrazin eine Beeinflussung und Kontrolle der Blutplättchen und Leukocyten nicht möglich ist. Beide Methoden erreichen durch eine dauernde Verminderung der Erythrocyten eine Stimulation des erythropoetischen Systems.

Die zentral am Knochenmark angreifenden Agentien haben sich in vielen Fällen bei der Behandlung der Polycythaemie schlecht bewährt. Die Ansprechbarkeit des Knochenmarkes auf Stickstofflost ist sehr unterschiedlich (WILKINSON und FLETSCHER; SURIGONG; SPERLICH; PINKER und BRAUN). Obwohl mitunter annähernd normale Blutwerte erreicht wurden, standen die sehr oft damit verbundenen toxischen Wirkungen auf das Knochenmark, die sich in Anaemie, Agranulocytose und Thrombopenie äusser-ten, in keinem Verhältnis zum Gesamtergebnis. Die Notwendigkeit der Krankenhausaufnahme und die Nebenwirkungen des Ekels und Erbrechens treten bei dieser Behandlungsmethode erschweren hinzu (WISEMANN und Mitarb.). Es ist auffällig, dass sich die Leukocyten gegenüber Stickstofflost viel empfindlicher zeigen als die Erythrocyten, weshalb in Fällen mit deutlicher Leukocytose die besseren Ergebnisse erzielt werden (KLIMPEL). Auch das Urethan als gewebsspezifischer, cytostatischer Stoff fand Verwendung, wenn auch in geringem Ausmass (KATSCH; BOCK und GROSS). Es werden Leberschädigungen und Agranulocytose beschrieben, da die Dosierung nahe der toxischen Wirkung liegen muss (BEICKERT). Aus dem letztgenannten Grund brachte auch die Anwendung von Arsen als Fowler'sche Lösung keinen zufriedenstellenden therapeutischen Effekt (WISEMANN und Mitarb.). Wenn auch über die Anwendung von Triäthylenmelanin (TEM) manche günstigen Veröffentlichungen vorliegen (SCHULZE, FRANKE und THIELE; ELLISON und Mitarb.; LINKE und LASCH<sup>1,2</sup>; ROSENTHAL und ROSENTHAL), so ist doch die Gefahr der Überdosierung sehr gross, Nausea und Brechreiz sind unangenehme Nebenwirkungen (WASSERMANN). Aus Gründen der Vollständigkeit möge noch die Verwendung von Thiocyanat (BEICKERT und JORKE), die kombinierte Alloxan-Ascorbinsäurebehandlung (MERLINI und TORCIGLIANI) und der Versuch einer Herabsetzung der Funktionen des Hypophysen- Hypothalamussystems mit Paraoxypropriophenol (HAYNAL, GRAF und MATSCH) genannt sein. Zum Teil liegen diesen Behandlungsmethoden nur Einzeldarstellungen zu Grunde.

Wegen der häufigen Anwendung und weiten Verbreitung und wegen zahlreicher Parallelen zur Radiophosphorthherapie verdient die Behandlung mit Röntgenstrahlen besondere Berücksichtigung. Schon 10 Jahre nach der

erstmaligen Beschreibung der Polycythaemie hat man sich die hemmenden Eigenschaften der Röntgenstrahlen auf blutbildende Stätten bei dieser Krankheit zunutze gemacht. Die Ergebnisse der anfänglich ausgeübten Milzbestrahlung entsprachen nicht den Erwartungen. Man ist deshalb wieder davon abgekommen. Mit einigem Erfolg wurde dann die Bestrahlung der Röhrenknochen von HOHLFELDER und REISSNER durchgeführt, sie wurde serienweise verfolgt, Remissionen bis zu 10 Monaten sind beschrieben. Dieser Lokalbestrahlung wird später von SGALITZER die Ganzbestrahlung vorgezogen. Es wird von jahrelangen Remissionen berichtet. Ebenfalls gute Erfolge werden durch die Röntgenbestrahlung des Zwischenhirns von PAPE erreicht. Die vielfach berichteten befriedigenden haematologischen und klinischen Resultate sind nicht zu verkennen, jedoch stehen ihnen durch die Strahlenanwendung bedingte, nicht unbeträchtliche Nebenwirkungen, wie z.B. die Strahlenkrankheit, gegenüber. Da eine gezielte Anwendung der Röntgenstrahlen bei der Polycythaemie nicht möglich ist, muss die Schädigung des gesunden Gewebes immer mit in Kauf genommen werden. Dies erhält dieselbe Dosis, die im erythropoetischen Gewebe nötig ist, um eine entsprechende Wirkung zu entfalten. Die Möglichkeit umfangreicher Zellschädigungen und die Gefahr maligner Entartung sind mit in Betracht zu ziehen.

Eine kritische Beurteilung all dieser angeführten Behandlungsmethoden zeigt, dass die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten mit teilweise erheblichen Nachteilen behaftet sind. Diese sind meist entweder den Nebenwirkungen der zur Anwendung kommenden Mittel oder der ungenügenden Beeinflussung der pathologischen Blutverhältnisse zuzuschreiben. Das hiermit verbundene Risiko steht in keinem Verhältnis zum tatsächlich erzielten Erfolg. Die Behandlung der Polycythaemie erstreckt sich über einen langen Zeitraum, vom Beginn der Krankheit bis zum Tode des Patienten und sollte, besonders da die Patienten oft nicht sehr schwer krank sind, so physiologisch und angenehm wie eben möglich sein. Kurze und heilungsfähige Massnahmen sollten die praktischen Aspekte der Therapie darstellen. Diese Forderungen können kaum und wenn, dann immer nur zu einem unbefriedigenden Teil, von den erwähnten üblichen Behandlungsmethoden erfüllt werden.

## II. KAPITEL.

-.--.-.-.-.-.-.

### TEIL I.

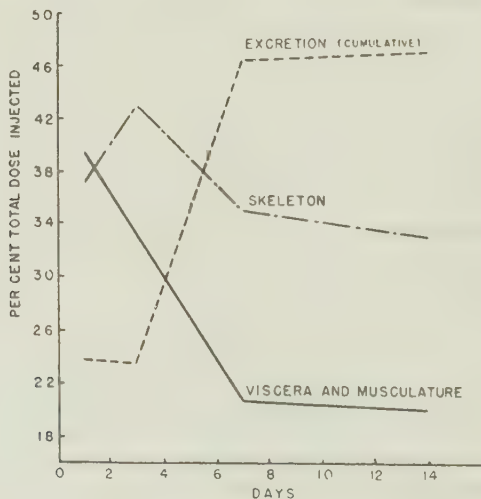
#### Eigenschaften, Wirkung und Verteilung des radioaktiven Phosphors im Organismus.

Zum Verständnis für die Ergebnisse und die Besonderheiten der Radiophosphorbehandlung sollen im Folgenden die besonderen Verhaltenswei-

sen des menschlichen Organismus gegenüber Radiophosphorwirkung, speziell unter der Situation der Polycythaemie, erörtert werden. Zu Grunde liegen dieser besonderen Reaktionsfähigkeit die Eigenschaften des Phosphors im Bezug auf den Stoffwechsel und die Wirkung der radioaktiven Strahlung auf das Gewebe.

Das radioaktive Phosphorisotop  $^{32}_{15}\text{P}$  wird durch Kernumwandlung aus dem natürlichen Phosphor  $^{31}_{15}\text{P}$  oder aus Schwefel  $^{32}_{16}\text{S}$  durch Neutronenbeschuss im Kernreaktor, bzw. aus natürlichem Phosphor durch Deuteronenbeschuss im Cyclotron gewonnen. Der radioaktive Phosphor wandelt sich dann mit einer Halbwertszeit von 14,1 Tagen unter Aussendung von Betastrahlen in natürlichen Schwefel um, der für das Stoffwechselgeschehen bedeutungslos ist. Es handelt sich bei den Betastrahlen um Elektronen, die mit grosser Geschwindigkeit aus dem Atom herausgeschleudert werden. Die besonders energiereiche Betastrahlung mit einer maximalen Energie von 1,7 Mill. Elektronen Volt (MEV), durchschnittlich 0,7 MEV, hat eine Reichweite von maximal 7,5 cm in Luft, im Gewebe maximal 8 mm, durchschnittlich 2 - 3 mm (RAJEWSKI). Es ist von Bedeutung, dass normale Gefässe aus Glas die Betateilchen genügend abschirmen.

Der radioaktive Phosphor unterliegt den gleichen chemischen Gesetzen wie der natürliche Phosphor. Dieser Tatsache verdankt die Forschung ausführliche Ergebnisse über die Phosphorstoffwechselvorgänge im menschlichen Organismus. Der Phosphor als Bestandteil der Nukleoproteide findet sich in fast allen Zellen des Körpers und gehört mit zu deren wichtigsten Bestandteilen, da sein Vorhandensein die Voraussetzung für die lebensnotwendigen Phosphorylierungsvorgänge darstellt.



In den verschiedenen Normalgeweben variiert die Stärke der Phosphorylierungsvorgänge erheblich und somit auch der Bedarf und der Gehalt an Phosphor. Nach der Verabreichung von  $P_{32}$  kommt es im Tierversuch für wenige Tage post injectionem zunächst zu einer vorübergehenden starken Anreicherung in den visceralen Organen, die sich dann nach etwa zwei Wochen zu Gunsten des Phosphorgehaltes im Knochen verschiebt (PLATT). Das vorstehende Kurvenbild nach COHN und GREENBERG möge die Verteilung und Ausscheidung von  $P_{32}$  im Tierversuch deutlich machen. Die angeführte, im Rattenversuch erhaltene Kurve zeigt die Verteilung und Ausscheidung des radioaktiven Phosphors im Verlauf von 14 Tagen im Skelettsystem und in den Eingeweiden.

Nach Untersuchungen von COHN und GREENBERG; MARINELLI und KENNY kann für den Phosphorgehalt von Normalgewebe folgende Reihenfolge aufgestellt werden: Knochen, Leber, Eingeweide, Herz, Niere, Lunge, Haut Gehirn. JUSSEN kommt nach Vergleich der Phosphorretention in Prozent einer verabreichten Dosis radioaktiven Phosphors in ganzen Organen und in 1 g des Organes nach eingehendem Literaturstudium zu dem Ergebnis, dass das Skelettsystem von allen Organen nicht nur als Ganzes sondern auch pro g den meisten Phosphor retiniert. Aus Untersuchungen an Mäusen (PECHER und SCOTT; PLATT) geht hervor, dass der normale Knochen den verabreichten Phosphor lange zurückhält. Im Verlauf von 19 Tagen findet im Knochen eine Zunahme des Radiophosphors um das Fünffache statt. Bei intraperitonealer Verabreichung an normale Ratten fanden COHN und GREENBERG nach 98 Tagen 92% des retinierten Phosphors im Skelettsystem. Was die Röhrenknochen anbetrifft, so findet sich der Phosphor anfangs vorzüglich in der Epiphyse (mehr als 2 mal so viel wie in der Diaphyse). Nach einigen Tagen erfolgt dann allmählich eine Verteilung zu Gunsten der Diaphyse. Es wird vermutet, dass diese Verteilung auf eine bessere Lymphdurchströmung der Epiphyse zurückzuführen ist (JUSSEN). Allgemein kann gesagt werden, dass das Knochenmark etwa die dreifache Dosis erhält, die der übrige Körper im Durchschnitt bekommt (JUSSEN). Diese Feststellungen erhellen den grossen Anteil, den der Knochen am Phosphorstoffwechsel hat. Es kommt hier also schon beim normalen Zustand zu einer starken Phosphorabsorption, die in der deutlichen Proliferationstendenz des Knochenmarkes ihre Ursache hat.

Es ist erklärlich, dass die Phosphorabsorption im polycythaemischen Knochenmark infolge ungleich stärkerer Proliferation noch wesentlich grösser ist. Wir finden hier stoffwechselaktive und teilungsreife Zellen in grosser Anzahl, alle mit gesteigerter Phosphoreinlagerungstendenz, wie besonders aus Tierversuchen verschiedener Autoren hervorgeht. (PELC und SPEAR; BULLARD und Mitarb.; FORSSBERG und JACOBSSON; ERF<sub>1</sub>; ERF<sub>6</sub> und LAWRENCE; MARSHAK<sub>1,2</sub>; LAWRENCE, TUTTLE, SCOTT und CONNER; LORENZ;

WARREN, Mc.MILLON und DIXON). Innerhalb des Knochenmarks liegt nach Untersuchungen von MORSE bei der Polycythaemie die grösste Teilungsaktivität im erythropoetischen System. Dies geht sehr deutlich aus den "cell autographs" der Knochenmarkszellen hervor, die am intensivsten bei den jungen erythropoetischen und granulopoetischen Vorformen ausfallen. Megakaryocyten und Lymphocyten zeigen geringere Intensität (MORSE). So ist es zu erklären, dass die Strahlung des radioaktiven Phosphors besonders auf die jüngsten erythropoetischen, dann aber auch granulopoetischen Zellformen des Knochenmarkes Einfluss gewinnt.

Aus der unterschiedlichen Teilnahme der Organe an der Phosphorabsorption resultiert eine unregelmässige Dosisverteilung im Körper. Auch die Verteilung des radioaktiven Phosphors in den jeweiligen Organen selbst unterliegt starken Schwankungen und ist nicht einheitlich, vielmehr diskontinuierlich (Phosphorverteilung wie "Hagelschauer" nach HOLTHUSEN, "wolkige Verteilung" im Lymphknoten nach LOW-BEER, LAWRENCE und STONE, "Sternenhimmelphoto" der Leber nach LAMERTON und HARRIS). Aus dieser ungleichmässigen Verteilung können in hyperaktiven Markgebieten des Polycythaemikers, d.h. in verschiedenen Teilen des gleichen Knochens, Dosiskonzentrationen vorkommen, die sich in der Grössenordnung von 20 - 100% der theoretischen Gesamtkörperdosis bewegen dürften. (KENNY; ERF<sub>1</sub>; WOODARD und KENNY).

Zu dieser besonderen Verteilung des einverleibten Radiophosphors, die eine selektive Bestrahlung am gewünschten Ort, dem hyperplastischen Knochenmark ermöglicht, kommt weiter der günstige Umstand der längeren Strahleneinwirkung hinzu, die durch die Halbwertszeit von 14,1 Tagen begrenzt ist. Dadurch erhöht sich die Chance, dass mehr Zellen in ihrer strahlenempfindlichen Phase der Mitose getroffen werden. Man hat gefunden, dass die Empfindlichkeit der Zellen gegen ionisierende Strahlen in einer gewissen Phase des Mitosezyklus am grössten ist. Nach allgemeiner Auffassung ist die Strahlenempfindlichkeit umso grösser, je kürzer die Lebenszeit der Zelle, je intensiver ihr Stoffwechsel und ihre mitotische Aktivität ist. Sie soll in der frühen Prophase am grössten sein (WARREN, Mc.MILLAN und DIXON; HEILMEYER<sub>1</sub>). Zu dieser Zeit findet sich eine gesteigerte Desoxyribonukleinsäure-Anreicherung im Zellinnern; die Zelle ist aufgelockert und gequollen, ein Umstand, der die Strahlenempfindlichkeit erhöht (HOLTHUSEN). Demzufolge wird die Desoxyribonukleinsäure als der Speicher, in dem am meisten zurückbleibender Phosphor vorhanden ist, angesehen (MORSE). In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass, wie RAVETTA durch Knochenmarksuntersuchungen bei Patienten mit Polycythaemie gefunden hat, der Mitoseindex bei den Erythroblasten, die im Verhältnis zu den granulopoetischen Zellen deutlich vermehrt gefunden wurden, eine relative Vermehrung der Prophasen auf Kosten der Telophasen aufweist.

Die biologische Wirkung radioaktiver Strahlen hängt von der Anzahl der durch sie in der Gewebezelle erzeugten Ionisationen, diese wieder von der Anzahl und der Energie der Strahlen ab. Wahrscheinlich werden durch den Vorgang der Gewebsionisation viele chemische Vorgänge in Bewegung gesetzt, bevor eine biologische Veränderung, beziehungsweise Strahlenreaktion eintritt. Nach der Vorstellung von HOLTUSEN erleidet die Kern- und Zellteilung durch Strahlung tiefgreifende Veränderungen. Es kommt zu einer Hemmung der Zellteilung. Eine beginnende Teilung wird zu Ende geführt, jedoch treten Verklumpungen und Verklebungen der Chromosome ein. Es resultiert eine unvollständige Trennung, die Zelle stirbt ab. Nach Überwindung dieser Hemmung folgt bei der weiteren Teilung ein anormaler Verlauf mit asymmetrischer und unvollständiger Kernteilung.

Von den Röntgenstrahlen ist diese gewebsionisierende Wirkung schon lange bekannt. Im Prinzip haben beide Strahlungsarten dieselbe qualitative Wirkung. Der Unterschied liegt lediglich in der Quantität und in der besonderen zeitlichen und räumlichen Verteilung der Strahlung des radioaktiven Phosphors.

## Teil II.

### Die Behandlungsdurchführung.

#### A) Die Applikation in Abhängigkeit von Strahlungsverlust durch Ausscheidung, radioaktiven Zerfall und Faktoren, die eine ungleiche Dosisverteilung hervorrufen.

Im allgemeinen wird der Radiophosphor als sekundäres Natriumphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) in einer isotonischen Kochsalzlösung gegeben. Von DOAN und Mitarb. wurde zeitweise umständehalber Kaliumdihydrogenphosphat als Trägersubstanz verwendet und oral appliziert. Während von KENNY eine saure Lösung von Dinatriumphosphat, die in 1 ccm 15 mg Phosphat mit einer Radioaktivität von 300 Mikrocurie enthält, verwendet wird, liegen die Angaben anderer Autoren zum Teil höher. GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> geben eine Konzentration von 500 Mikrocurie auf 1 ccm an, wobei die aktive Substanz in 0,9% NaCl und 0,005%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  gelöst ist. WARREN gibt sie in 0,85% NaCl und 5% Glukose bei intravenöser Verabreichung, in 150 ccm Orangensaft bei oraler Applikation. RIODIAN und KENNY verwenden eine Konzentration von 1 Millicurie/ccm. Während nach KELSEY Konzentrationen bis 3 Millicurie/ccm erreichbar sind, ohne dass irgendwelche lokalen Schäden entstehen, liegen die Angaben von LIEBESNY über 5 - 7 Millicurie/ccm, verglichen mit den Angaben anderer Autoren, sehr hoch. ERF<sub>3</sub> gibt für die Strahlungsmenge eine Streubreite von 500 - 1000 Mikrocurie in 1 - 20 ccm Lösung an. Es muss darauf geachtet werden, dass das radioaktive Phosphat keine oder mindestens sehr wenig inaktive Phosphorien in der Lösung enthält (GOLDECK<sub>1</sub>; REINHARD und Mitarb.),

da sie auf Grund von Beobachtungen die Aufnahmemenge des aktiven Phosphors verringern (ERF, TUTTLE und LAWRENCE). Wenn sich auch im einzelnen in den verwendeten Lösungen Unterschiede der Strahlungskonzentration ergeben, so wird doch nirgends davon berichtet, dass aus diesen Gründen bei der Einverleibung irgendwelche lokale Reizerscheinungen entstehen. Ebenfalls wird nichts von unangenehmen Allgemeinerscheinungen erwähnt, ausgenommen die später noch zu besprechenden Nebenwirkungen, die aber erst durch die Wirkung der Strahlung auf die verschiedenen Gewebe und Organe zustande kommen.

Zwei Wege der Einverleibung des radioaktiven Phosphors kommen in Frage: Die orale und die intravenöse Verabreichung. Eine Ausnahme macht BLANCO-SOLER, der von intramuskulärer Injektion zusammen mit Hyaluronidase berichtet, bei Dosen von 5 - 6 Millicurie. Während WISEMANN und Mitarb. beide Wege der Einverleibung als gleichwertig bezeichnen, wird die orale Applikation nur von einer Minderheit der Autoren durchgeführt. (u.a. DOAN und Mitarb.; WRIGHT; LAWRENCE, SCOTT und TUTTLE; WAHLUND). Ausser praktischen Gründen, die es gestatten die Behandlung für den Arzt vorteilhafter und für den Patienten gefahrloser zu gestalten, da die Schwierigkeiten beim Einnehmen wegfallen, sind es vor allem Gesichtspunkte der besseren Ausnutzung des verwendeten Phosphors und der besseren Kontrolle, die der intravenösen Applikationsweise gegenüber der oralen grössere Vorteile verschaffen.

Im Folgenden sollen die Ausscheidungsverhältnisse des oral oder intravenös applizierten Phosphors besprochen werden.

Die Ausscheidungsmengen von  $P_{32}$  sind, gleich bei welcher Applikationsform, grossen Schwankungen unterworfen und so weichen die Angaben verschiedener Autoren stark voneinander ab. Angaben, die von normalen Versuchspersonen oder Versuchstieren stammen, sind nur bedingt zu werten, da, wie ERF<sub>7</sub> und LAWRENCE gezeigt haben, die Phosphorexcretion beim Polycythaemiekranken geringer ist als beim Normalen. Sie stellten fest, dass gesunde Menschen während der ersten 6 Tage 25 - 50%, die Polycythaemiepatienten dagegen innerhalb dieser Zeit weniger als 25% der Dosis ausgeschieden hatten. Bei der Ausscheidung ist der zeitliche Faktor von grosser Wichtigkeit. Nach den Angaben von ERF<sub>5</sub> und LAWRENCE; HERVE und GOVAERTS; WISEMANN und Mitarb.; SCOTT bewegen sich die Phosphorausscheidungen in den ersten 4 - 6 Tagen bei intravenöser Verabreichung zwischen 15 und 50% der verabfolgten Dosis. Sie ist in den ersten Tagen unregelmässig (CRAMER und UNGER). Nach WARREN; KELSEY werden 20 - 40% nicht absorbiert. Dies entspricht den Angaben von GOLDECK<sub>1</sub>; ODENTHAL<sub>2,3</sub>; DOAN und Mitarb., wonach innerhalb der ersten 8 Tage bei intravenöser Gabe mit etwa einem Drittel Verlust zu rechnen ist, im Gegensatz zu oraler Verabreichung, wobei die Excretion bis zu 50% betragen kann. Die Wege der Ausscheidung sind bei beiden Appli-

kationsformen sehr unterschiedlich. Nach Untersuchungen von GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>; HORST und SAUER verteilt sich bei intravenöser Verabfolgung die Ausscheidung auf Harn und Stuhl wie 80:20, so dass hierbei die Kotausscheidung vernachlässigt werden kann (HERVE und GOVAERTS). JUSSEN kommt sogar zu dem Ergebnis, dass bei intravenöser Gabe das Verhältnis Urin:Faecesausscheidung wie 10:1 anzunehmen sei. Die Ausscheidung durch die Faeces ist bei oraler Applikation wesentlich höher und überwiegt bei weitem die Urinausscheidung (ERF, TUTTLE und LAWRENCE). Unterschiede in den Angaben über die Ausscheidungsverhältnisse beruhen sicher zu einem Teil darauf, dass die zeitlichen Verhältnisse bei den Messungen zu wenig berücksichtigt wurden, insbesondere das nicht lineare Verhalten der Urin- und Faecesausscheidung. Man findet dann nämlich, dass auch bei oraler Gabe von  $P_{32}$  schon nach wenigen Tagen die Urinausscheidung über die Excretion durch die Faeces ansteigt (ERF, TUTTLE und LAWRENCE).

Die Eliminierung des radioaktiven Phosphors aus der Blutbahn erfolgt sehr rasch. HAHN und HEVESEY haben gefunden, dass nach etwa 2 Stunden nach intravenöser  $P_{32}$ -Injektion über 97% der injizierten Dosis die Blutbahn verlassen habe. Es kommt sehr bald nach der Injektion zu einem Minimum im Aktivitätsverlauf von Plasma und Gesamtblut, da der Phosphor zunächst eine Bindung in den Organsystemen und Körperflüssigkeiten eingeht. Nach Einstellung eines Gleichgewichtszustandes kommt es dann zu einem allmählichen Wiederanstieg der Plasma- und Gesamtblutaktivität (FREYSCHMIDT, MEHL und KREMPIN).

Um sich ein genaues Bild über die Dauer der Strahlenwirkung und die Menge der reellen wirksamen Substanz machen zu können, ist es notwendig auch den Verlust der aktiven Menge durch den dauernden radioaktiven Zerfall zu kennen. Genauere Untersuchungen durch LOW-BEER, LAWRENCE und STONE bringen das Ergebnis, dass nach dem dritten Tag der Verabreichung die Menge der täglichen Excretion und des Zerfalls etwa gleich sind. Folgende Zahlen geben eine Vorstellung über die Summe der retinierten Aktivität in Prozent der verabreichten Dosis.

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| 1. Tag 90%            | 5. Tag 88%  |
| 2. Tag 83%            | 10. Tag 65% |
| 3. Tag 77%            | 20. Tag 35% |
| davon bleiben noch am | 25. Tag 26% |
|                       | 30. Tag 19% |

Recht guten Erfolgen bei oraler Applikationsweise (WRIGHT; LAWRENCE, SCOTT und TUTTLE) stehen Versager gegenüber, wobei das genügende Mass zur Depression der Erythrocyten ohne Verabreichung sehr hoher Dosen nicht erreicht wurde (ERF<sub>7</sub> und LAWRENCE). Die letztgenannten Autoren haben gefunden, dass der aufgenommene Phosphor, nachdem er in die Blutbahn gelangt ist, bei intravenöser Gabe einen höheren Spiegel erreicht,

als bei oraler Zufuhr. Normale Vergleichspersonen zeigten etwa dasselbe Verhalten.

Übereinstimmend mit STROEBEL, HALL und PEASE; WISEMANN und Mitarb. ist zu sagen, dass bei oraler Verabreichung, wenn diese schon durchgeführt wird, die geringere Resorption durch eine Erhöhung der Dosis um etwa 30% ausgeglichen werden muss. Über nachteilige Folgen oraler Zufuhr von Seiten des erhöhter Strahlung ausgesetzten Eingeweidetraktes ist nichts bekannt. Bei der Durchführung der oralen Applikation müssen nach WISEMANN und Mitarb. folgende Gesichtspunkte beachtet werden: Die Patienten dürfen 6 Stunden vor der  $P_{32}$ -Gabe und 3 Stunden danach keine Nahrung zu sich nehmen, sollen viel Wasser trinken, um das in erhöhtem Masse der Strahlung ausgesetzte Nierenparenchym zu schonen, und für 24 Stunden weder Eisen- noch Phosphatmedikationen erhalten. Bei bestehender Diarrhoe ist die orale Behandlung nicht zu empfehlen. Auch bei der Durchführung der intravenösen Applikationsweise sollte während der Medikation von  $P_{32}$  der Phosphorgehalt in der Nahrung auf ein Minimum reduziert werden, um das radioaktive Phosphor nicht zu verdrängen. Dieser Vorschlag von ODENTHAL<sub>2</sub> wird gestützt durch Untersuchungen von SCHULTZE und SIMMONS, wonach im Rattenversuch die Phosphorausscheidung im Urin während einer Phosphormangelernährung um 75% gegenüber der Norm zurückgeht. Wenn auch die phosphorfreie Diät die Einbautendenz des radioaktiven Phosphors erhöht, so verdienen die Tierversuche von MORSE besonderer Berücksichtigung. Er beobachtet an Ratten bei Phosphormangelernährung einen so starken Bedarf, mithin eine so gesteigerte Resorptionsbereitschaft, dass die eingebrachte Dosis  $P_{32}$  mit dem Leben der Tiere nicht mehr vereinbar war.

Bei der intravenösen Verabreichung verdient noch ein Punkt besonders berücksichtigt zu werden: Der infolge der praktischen unvermeidbaren Radiokolloidbildung entstehende Verlust der Strahlung am gewünschten Ort oder, genauer gesagt, die andersartige Dosisverteilung. Nach LAMERTON und HARRIS kann das strahlende Material den Weg eines Kolloids und nicht den eines Phosphatmetaboliten nehmen, mit besonderer Anreicherung im retikuloendothelialen System. Auch JONES, WROBELL und LYONS zeigten, dass unlösliche radiokolloidale Phosphatlösungen deutlich vom RES gespeichert werden. So werden zum Beispiel nach Zufuhr von kolloidalem Orthochromphosphat 80 - 90% des Phosphates in der Leber gefunden. Zur Vermeidung der Radiokolloidbildung fordern daher GOLDECK, HORST und SAUER peinliche Sauberkeit des Instrumentariums insbesondere der Spritze und Kanüle, da schon kleinste Verunreinigungen zu dieser unliebsamen Verteilung des Phosphors führen können.

## B) Dosierung des radioaktiven Phosphors.

### 1. Einheiten.

Im allgemeinen werden die Dosen in Millicurie (mC) = 1/1000 Curie, bzw. in Mikrocurie ( $\mu$ C) = 1/1000 Millicurie angegeben. Dies ist die physikalische Grundeinheit der Radioaktivität. Das Millicurie gibt die Menge der pro Sekunde zerfallenden oder sich umwandelnden Atome an. Diese Einheit gibt keinerlei Aufschluss über Wirkungen im Gewebe, die in einer Ionisation bestehen. Hiervon hängt die biologische Wirkung ab, die allein von therapeutischem Interesse ist. Das Röntgen (r) ist die Einheit für den Grad der Gewebsionisation, hervorgerufen durch  $\gamma$ - und Röntgenstrahlen. Die zur Erzeugung einer Strahlenwirkung von 1 r aufzuwendende Ionisationsenergie beträgt 83 Erg pro Gramm Luft und näherungsweise auch Gewebe. Im Falle von Beta-Strahlen wird die Strahlenwirkung, die 1 r bei  $\gamma$ -Strahlen entspricht, mit 1 rep bezeichnet (physikalisches Röntgenäquivalent).

Durch Berechnung wurde gefunden, dass im Falle der  $P_{32}$ -Behandlung 1 Mikrocurie Aktivität pro g Gewebe einer Strahlenwirkung von 385 r im gesamten Körper, unter der Voraussetzung gleichmässiger Verteilung der Trägersubstanz, entspricht. Damit stehen die Angaben von KELSEY und HEILMEYER<sub>2</sub> in Einklang, wonach für jedes Millicurie  $P_{32}$  die resultierende Körpergesamtbestrahlung etwa 10 Röntgenäquivalente beträgt, mit einbezogen die Halbwertszeit und Ausscheidung. Einer durchschnittlichen Verabreichung von 0,062 Millicurie  $P_{32}$  pro Kg Körpergewicht entspricht demnach eine theoretische Gesamtkörperdosis von 55 rep, die sich bei 40% Verlusten auf 33 rep reduziert (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>; HORST; HORST und SAUER). Wenn auch die von den einzelnen Autoren sehr unterschiedlich verabreichten Dosen von diesem Wert stark abweichen können (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> geben für sich eine Streubreite zwischen 40-80 rep an, bei HEILMEYER beläuft sich diese Zahl sogar auf 90 - 160 rep), so ergibt sich nach Untersuchungen von BODEN, der 12 Fälle mit Röntgenganzbestrahlung behandelte und eine fraktionierte Dosis von 150 - 200 r verwendete, dass man bei der Verwendung von  $P_{32}$  in oben angegebener Dosierung mit nur 1/3 bis 1/5 der bei Röntgenganzbestrahlung nötigen Strahlenenergie auskommt, um den gleichen therapeutischen Effekt zu erzielen (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>). Die für diese Berechnungen grundlegende, physikalische Darstellung der Dosiserrechnung und -umrechnung findet sich bei MARINELLI, QUIMBY und HINE<sub>1,2,3</sub>.

Bedenkt man aber nun, dass als Toleranzdosis 0,25 r pro Tag für den ganzen Körper angenommen wird (HILLER und JAKOB), so ergibt sich nach MARINELLI, QUIMBY und HINE<sub>3</sub>, dass die Dosierung nicht über 2,4 Mikrocurie pro Kg Körpergewicht liegen darf, wenn sie diese Toleranzdosis nicht überschreiten soll. De facto aber wird sie bei der üblichen Dosierung etwa um das 50-fache überschritten! JUSSEN kommt zu einem ähn-

lichen Ergebnis. Bei einer Dosierung von 0,2 mC/Kg werde die Toleranzdosis um das 7-fache und die genetische Indifferenzdosis, d.h. die Dosis, die den Keimzellen ohne Schaden für die Gene zugefügt werden kann, um das 70-fache überschritten. Demnach dürfte einem Menschen nicht mehr als 0,003 mC  $P_{32}$ /Kg Körpergewicht verabreicht werden. Ein Punkt bedarf abschliessend noch der Erwähnung. Es hat sich herausgestellt, dass die Radioaktivität der verwendeten Lösungen vor der Einführung der einheitlichen Standardisierung grosse Schwankungen aufwies. So weist WISEMANN und Mitarb. darauf hin, dass sich bei der Testung in 48 amerikanischen Laboratorien Schwankungen von  $\pm 10\%$  ergaben, in 2 Fällen sei der Irrtum sogar über 250% gegangen. Wenn auch heute weitgehend nur genauestens standardisierte Mengen verwendet werden, verliert diese Tatsache dennoch nicht an Bedeutung, wenn man bedenkt, ein wie grosser Teil der Angaben, besonders der früheren, über gefährliche Reaktionen oder Misserfolge bei der Therapie wohl darauf zurückgehen.

## 2. Gesichtspunkte zur Festlegung der Dosis.

An erster Stelle stehen alle die Faktoren, die ein Bild von dem Grad der Hyperplasie im Knochenmark geben. Hierhin gehören einmal die objektiven Untersuchungsbefunde des peripheren Blutes und des Knochenmarkes, zum andern der Allgemeinzustand des Patienten. Letzterer zeigt in unkomplizierten Fällen meist eine einfache Abhängigkeit von den haematologischen Werten, in komplizierten Fällen kann er sich auch weit schwerwiegender manifestieren als der objektive Grad der Knochenmarkshyperplasie. Bedenkt man dazu noch, dass das klinische Bild mitunter schlagartig durch Änderung der kreislaufverhältnisse (Aderlass) gebessert werden kann ohne nachweisbaren Einfluss auf die Knochenmarkshyperplasie, so kommt der Beurteilung des Allgemeinzustandes nur eine untergeordnete Rolle bei der Dosisbestimmung zu.

Es liegt nahe, in der Höhe der Erythrocytenzahl einen der wichtigsten Gesichtspunkte zu sehen. WISEMANN und Mitarb. geben für die Abhängigkeit der Dosis von dem Erythrocytenniveau folgende Werte an:

Bei einer Erythrocytenzahl von

9 Mill. 4,5 mC  $P_{32}$

8-9 Mill. 4,0 mC "

7-8 Mill. 3,5 mC "

unter 7 Mill. 3,0 mC "

Es wird allerdings eine Einschränkung angegeben, wonach im Falle erniedrigter Thrombocytenwerte jeweils 1 mC abzuziehen ist.

Bei der Dosisfestlegung nach der Erythrocytenhöhe ist aber zu berücksichtigen, dass die Erythrocyten und der Haemoglobingehalt alleine, als Resultanten dreier verschiedener Grössen, der Erythropoese, des Erythrocytenabbaus und der Flüssigkeitsverschiebung in der Blutbahn, keine verlässlichen Anzeiger der Knochenmarkstätigkeit als des wich-

tigsten Kriteriums sein können (JUSSEN). Nach den Erfahrungen von GOLDECK, HORST und SAUER; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1,2</sub> ist die Abfalltendenz der Erythrocyten bei gleicher Dosis umso grösser, je höher der Ausgangswert ist. Eine hohe Erythrocytenzahl verlangt also durchaus nicht eine entsprechend höhere Dosis von  $P_{32}$ . Die Ungleichmässigkeit der Hyperplasie im Bezug auf den jeweiligen Anteil der drei cytopoetischen Systeme verlangt auch eine Berücksichtigung der Leuko- und Thrombocytenwerte. Deren Bedeutung wird unterstrichen, wenn man bedenkt, dass in 68% der Fälle Leukocytenwerte über 10 000/cmm und in 66% der Fälle erhöhte Thrombocytenwerte gefunden werden (LAWRENCE<sub>1</sub>). Da die Thrombocytopenie zu den gefährlichsten und unliebsamsten Komplikationen gehört und die Thrombocyten, wie noch gezeigt wird, sehr labil auf die Phosphordosen reagieren, ist ihre Ausgangshöhe bei der Dosisfestlegung und weiter noch bei der Indikationsstellung überhaupt, entscheidend wichtig. Die Anzahl der Leukocyten ist nach der Ansicht von WISEMANN und Mitarb. zur Festlegung der Dosis nicht massgebend, es sei denn, dass sie zusammen mit anderen Erscheinungen Ausdruck eines deutlich leukämischen Einschlages ist, wo dann zur Depression der Zellen erhöhte Dosen nötig werden können. So geben LOW-BEER, LAWRENCE und STONE bei Mitbefallensein des leukopoetischen Systems anfänglich 4 - 5 mC  $P_{32}$  und dann anschliessend kleinere zweiwöchentliche Dosen. Man verfährt somit ähnlich, wie bei der chronisch-myeloischen Leukämie, wo häufigere kleine Dosen gegeben werden.

Das Sternalmarkspunktat ist ein unsicheres Diagnostikum zur Beurteilung der Knochenmarkshyperplasie (WASSERMANN und Mitarb.; MANNING) und damit im Gegensatz zum peripheren Blutbild nicht relevant für die Dosierung. Hierauf wird an späterer Stelle genauer eingegangen.

Einen weiteren Leitpunkt stellen die Blutmengenverhältnisse dar. Um über sie eine Vorstellung zu erhalten, ist vielfach der Haematokritwert gebräuchlich. Es sei aber schon hier darauf hingewiesen, dass dieser Wert nur unsicher auf das Gesamtblutvolumen schliessen lässt (PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE; MOLLISON und CHAPLIN).

Die vielfach getroffene Feststellung, dass vorangegangene Therapie in manchen Fällen höhere Dosen erforderlich macht (WISEMANN und Mitarb.; HEILMEYER<sub>2</sub>; VEREL; GOLDECK<sub>2</sub>; HORST und SAUER; VA'NOTTI<sub>2</sub>), darf zu Beginn der Behandlung nicht mit in die Kalkulation über die Dosishöhe einbezogen werden. Die Beobachtungen einer gewissen Therapieresistenz dürfen auf Grund der nie zu berechnenden individuellen Reaktionen nicht verallgemeinert werden. Erst nach der Reaktion auf die erste Radiophosphordosis sollten daher solche Überlegungen mit eine Rolle spielen. Unabhängig von der Krankheit bedürfen noch zwei Punkte der Berücksichtigung:

Einmal wird der Dosis von vielen Autoren das Gewicht des Patienten zu

Grunde gelegt. Es seien folgende Zahlen genannt:

|         |            |                                          |
|---------|------------|------------------------------------------|
| 50-100  | Mikro-C/Kg | (KENNY)                                  |
| 100-150 | " "        | (FRIEDEL und STORAASLI)                  |
| 62      | " "        | (HORST)                                  |
| 72      | " "        | (GOLDECK, GROTH und HORST <sub>1</sub> ) |
| 100     | " "        | (HEILMEYER <sub>2</sub> )                |
| 58-120  | " "        | (HERVE und <sup>2</sup> GOVAERTS)        |

Daraus errechnet sich ein Durchschnitt von 0,05 - 0,15 Millicurie/Kg Körpergewicht, so dass auf einen Patienten von 70 Kg Körpergewicht Dosen zwischen 3 und 10,5 Millicurie entfallen.

Zum anderen spielt das Alter der Patienten eine Rolle. Nach LAWRENCE, BERLIN und HUFF verlangen Ältere Leute eine geringere Dosis, da sie im allgemeinen radiosensibler sind. Dies mag wohl damit zusammenhängen, dass die Schwere der Krankheit über Jahre hinweg langsam zunimmt und nach Erreichen eines Maximums dann geringer wird. Diesbezüglich gibt ODENTHAL<sub>3</sub> eine Dosisschwankung zwischen 3-15 Millicurie zur Herbeiführung einer erfolgreichen Remission an. Was Patienten in jüngeren Jahren anbetrifft, so spielt hier die Berücksichtigung des Alters bei der Festlegung der Dosis weniger eine Rolle, vielmehr aber bei der Frage der Indikationsstellung schlechthin, was an späterer Stelle noch Erwähnung findet.

### 3. Die Behandlungsdurchführung in Bezug auf die Dosierung.

Da die Behandlung in vielen Fällen mit einer einmaligen Phosphorgabe noch nicht abgeschlossen ist, sollte man sich daran halten, als initiale Versuchsdosis so wenig Radiophosphor wie möglich zu geben, besonders auch im Hinblick auf die später noch zu besprechenden Komplikationen (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>; WALDENSTRÖM; KENNEY; VANOTTI<sub>2</sub>). Als minimale Dosis darf wohl 3 Millicurie angegeben werden, als initiales Maximum werden 7-9 Millicurie verwendet. Die einzelnen Autoren verfahren hierbei sehr unterschiedlich. Die Angaben über die Erstdosishöhe verschiedener Autoren mögen dies verdeutlichen:

|            |                 |                                |
|------------|-----------------|--------------------------------|
| 3,0-6,0 mC | P <sub>32</sub> | (ODENTHAL <sub>3</sub> )       |
| 3,0-3,5 mC |                 | (WALDENSTRÖM)                  |
| 5,0-7,0 mC | "               | (STROEBEL, HALL und PEASE)     |
| 2,5-9,0 mC | "               | (HORST und SAUER)              |
| 3,0-6,0 mC | "               | (LAWRENCE <sub>1</sub> )       |
| 3,0-7,0 mC | "               | (KENNEY)                       |
| 5,0-7,0 mC | "               | (WASSERMANN)                   |
| 4,0-5,0 mC | "               | (LOW-BEER, LAWRENCE und STONE) |
| 3,0-7,0 mC | "               | (VEREL)                        |
| 3,0-5,0 mC | "               | (SCOTT)                        |
| 4,0-6,0 mC | "               | (VANOTTI <sub>2,1</sub> )      |

Im Durchschnitt errechnet sich daraus eine initiale Dosis von 3,4 - 6,2 mC P<sub>32</sub>.

Auf Grund der sehr verschiedenen Ansprechbarkeit des Knochenmarkes auf Radiophosphor wird man unter Umständen dann bei ungenügender Depression der Blutwerte eine zweite oder weitere P<sub>32</sub>-Gaben anschliessen müssen. In ungefähr 28% der Fälle konnten LAWRENCE<sub>1</sub>; HALL<sub>1</sub> mit einer einma-

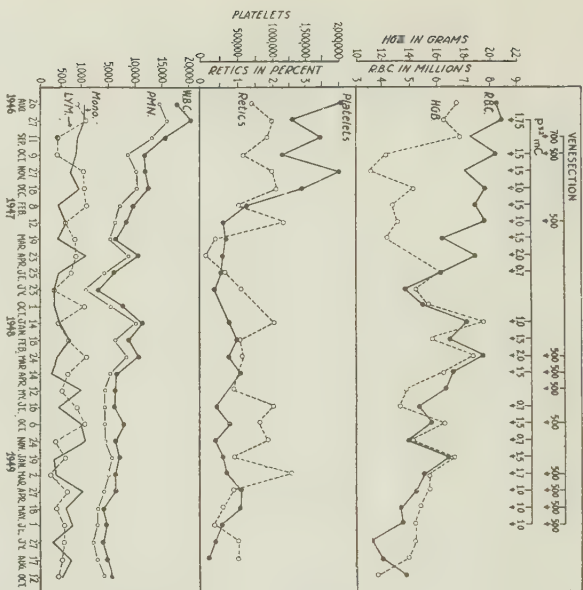
ligen Injektion schon eine genügend lange und ausreichende Remission erreichen. Der Erfolg dieser Erstinjektion muss durch laufende Blutbildkontrollen registriert werden, um ein Bild von der individuellen Strahlensensibilität zu bekommen. Erfahrungsgemäss werden in den ersten Wochen diese Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfallen, ja es können sogar diskontinuierlich verlaufende Werte für die Blutzellen gefunden werden. Nach etwa drei Monaten haben sich die Werte stabilisiert und erlauben eine sichere Beurteilung des Therapieerfolges. Drei Monate werden von den meisten Autoren als frühester Zeitpunkt zur Reinjektion angesehen (LAWRENCE, BERLIN und HUFF; SCOTT; WALDENSTRÖM; ODENTHAL<sub>2</sub>; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>; REINHARD und Mitarb. u.a.). In besonderen Fällen kann die Depression der Blutwerte stark hinausgezögert sein, was WISEMAN und Mitarb. veranlasst, nachdrücklich vor einer zu frühen Wiederholung der Injektion zu warnen. Es wurde in einem Fall die maximale Depression erst sieben Monate nach der letzten Radiophosphorgabe beobachtet!

Verschiedene Anzeichen im peripheren Blut (Retikulocyten, Leukocyten) geben anscheinend schon sehr früh ein Bild von einer ausreichenden oder ungenügenden Dosierung. ODENTHAL<sub>2,4</sub>; HOHL sehen in dem Verhalten der Retikulocyten geradezu einen Dosistest: Bleiben die Werte unbeeinflusst, kann auf eine ungenügende Dosierung geschlossen werden; erst ein Abfall unter 5 % zeigt eine ausreichend hohe Dosis an. Diese Beobachtung wird nicht durch ähnliche Feststellungen anderer Autoren bestätigt, weshalb sie nicht als zuverlässige Indikation einer vorzeitigen Reinjektion gewertet werden kann.

Die zweite Gabe wird man gewöhnlich nach denselben Gesichtspunkten bestimmen wie die Initialdosis. Diese Bestimmung wird leichter fallen, da man inzwischen am Ausfall des ersten Behandlungsergebnisses einen Anhaltspunkt über den "Individualfaktor" der Markansprechbarkeit bekommen hat. Im allgemeinen liegen dabei die Dosen niedriger. Je nach Lage des Falles wird man diese Injektionen mehrmals wiederholen müssen, bis der gewünschte Erfolg erreicht ist, für dessen Beurteilung in erster Linie die Werte des peripheren Blutes ausschlaggebend sind.

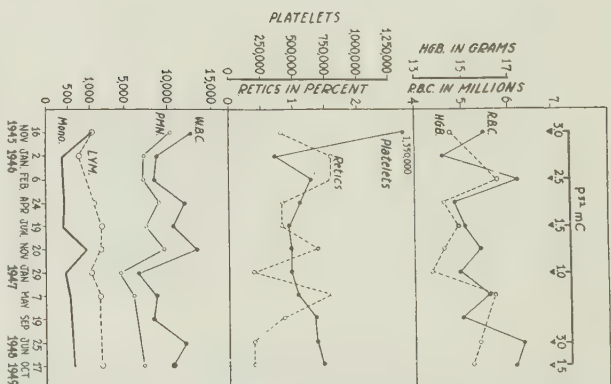
Nach dieser angegebenen Methode verfährt weitaus die Mehrzahl der Autoren. Sie dürfte wohl nach den derzeitigen Kenntnissen die Methode der Wahl sein. Nebenbei wird sie auch dem Umstand gerecht, dass in der Bundesrepublik Deutschland das Radiophosphat nicht uneingeschränkt zur Verfügung steht.

Von einigen Autoren wird die Behandlung mit fraktionierten Dosen durchgeführt. Damit wird der Zweck verfolgt, Gleichförmigkeit der einwirkenden Strahlung zu erreichen, bei der Verlust durch Excretion und Strahlungsabfall möglichst ausgeglichen sein soll.



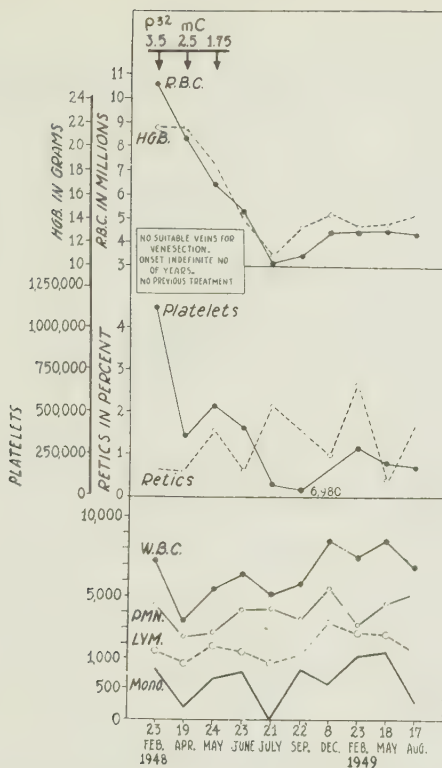
M. D., aged 65 years. Pertinent hematologic values before and after treatment with P<sub>450</sub> as phosphate in multiple doses, too small to obtain suppressive effects on blood counts. Hematologic values were unsatisfactory and required supplementary venisections for control of levels of blood cells.

### Fall I



W. M., aged 62 years. Pertinent hematologic values in a case of polycythemia vera in which treatment was required for control only of the blood platelet levels.

### Fall II



M. B., aged 59 years. Pertinent hematologic values after treatment with  $P^{32}$  as phosphate orally in amounts initially of 3.5 mC, followed by 2.5 mC at intervals of 6 weeks and 5 weeks, respectively, showing the potential hazards of retreatment at intervals of less than two months. This patient should have received a single dose of 4.5 mC initially, with retreatment, if necessary, in not less than 2 months, in order to avoid the overtreatment indicated on this chart.

### Fall III

Zur Illustration der fraktionierten Dosierung mögen die vorstehenden Fälle von WISEMANN und Mitarb. dienen.

In Fall I zeigt sich deutlich eine nicht zufriedenstellende Behandlung bei zu häufigen und zu niederen Dosen. Die Behandlung wurde hier zu zögernd durchgeführt. Ausserdem wird die sehr empfindliche Reaktion der Thrombocyten schon auf relativ niedere Dosen ersichtlich, im Gegensatz zur geringeren Beeinflussbarkeit der Erythrocyten und Leukocyten.

Im zweiten Falle wird ebenfalls die starke Empfindlichkeit der Plättchen auf  $P_{32}$  offenkundig, ohne dass dabei die Erythrocyten und Leukocyten

ausreichenden Erfolg zeigen.

Ein dritter Fall möge zeigen, welche Gefahr bevorsteht, wenn mit den Zweit- bzw. Drittinjektionen zu früh begonnen wird, ohne den Erfolg der ersten Dosis mindestens 2 - 3 Monate lang zu kontrollieren. Dieser Fall ist zugleich ein Zeichen für Überdosierung, die also hätte vermieden werden können.

LE ROY gibt im Abstand von 8-12 Tagen laufend kleinere Mengen  $P_{32}$ , etwa 1 mC pro Dosis, bis er zu dem gewünschten Erythrocytenabfall kommt. FRIEDEL und STORAASLI verteilen die Dosis auf 10 Tage bis 2 Wochen und geben durchschnittlich 100-150 Mikrocurie  $P_{32}$ . VAHOTI verteilt die erste Dosis von 4-6 mC auf 2-3 mal, wobei in Abständen von 2-3 Tagen jeweils 2-3 mC  $P_{32}$  intravenös verabreicht werden.

Ein ausführliches Schema für das Vorgehen bei fraktionierter Behandlung liegt bei LOW-BEER, LAWRENCE und STONE vor. Danach gibt es drei Möglichkeiten:

1. Simple Saturation Method: Es wird eine initiale Dosis von 3 mC gegeben und alle drei Tage die Menge, die durch die Excretion verloren geht, durch Zufuhr entsprechender Mengen an Radiophosphor ausgeglichen. Die Gesamtmenge  $P_{32}$  wird vorher bestimmt. Das Prinzip besteht darin, die initiale Höhe der Strahlungswirkung durch zugefügte Mengen zu erhalten.
2. Fractional Saturation Method: Diese Methode beruht darauf, durch leicht ansteigende Dosen eine akkumulierte Strahlung von gewünschter Höhe zu erhalten. Die ersten Dosen sollen bereits ein Zeichen von der Sensibilität des pathologischen Gewebes geben, wonach die Dosishöhe geschätzt werden kann.
3. Fractional Method: Es werden gleiche Mengen, etwa 1 mC  $P_{32}$  in regelmässigen Abständen gegeben, etwa alle 8 Tage, bis der gewünschte Effekt eingetreten ist.

Da sich bei der Polycythaemiebehandlung mit  $P_{32}$  sehr unterschiedliche nicht vorausbestimmbare Reaktionen auf die Dosis zeigen, dürfte dieser einzigartige Vorschlag zur Durchführung nur von theoretischem Interesse sein. Wie später noch gezeigt wird, ist es unmöglich, während der Dosierung an Hand des Blutbildes sichere Aussagen über ausreichende oder mangelhafte Behandlung zu machen.

Nach allem, was heute über die Wirkung von  $P_{32}$  auf das Knochenmark bekannt ist, muss eine Fraktionierung der Dosis in dieser ausgedehnten Form abgelehnt werden, insbesondere deshalb, weil es keine Möglichkeit gibt, in so kurzer Zeit ein zuverlässiges Zeichen für die zu verwendende Dosis noch während der Therapie zu erhalten. Es kann gesagt werden, dass die Fraktionierung der Dosis in neuerer Zeit verlassen ist und der nach einer Initialdosis abwartenden Behandlung mit eventuellen nachfolgenden Injek-

tionen Platz gemacht hat (LAWRENCE, BERLIN und HUFF; WISEMAN und Mitarb.; ODENTHAL<sub>3</sub>).

### C) Durchführung der Behandlung in Kombination mit Aderlässen.

Von der Mehrzahl der Autoren wird die Radiophosphorthherapie in Kombination mit einer Aderlassbehandlung durchgeführt. Die Gründe, die dazu führen, sollen im Folgenden besprochen werden.

Es liegt auf der Hand, Patienten mit excessiven Blutwerten und mit schweren klinischen Zustandsbildern zunächst einmal momentane Erleichterung zu verschaffen, denn die Wirkung der Radiophosphorthherapie setzt frühestens nach Ablauf einiger Wochen oder gar Monate deutlich ein. Es werden also durch einen oder mehrere Aderlässe zunächst die mit der Schwere der Krankheit einhergehenden Symptome und möglichen Komplikationen herabgemindert (HALL<sub>1</sub>; WASSERMAN; DAMASHEK; WISEMAN und Mitarb.; LAWRENCE, BERLIN und HUFF; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>; WRIGHT; HORST und SAUER; DOAN und Mitarb.). Einige Autoren führen prinzipiell bei einer Erythrocytenzahl über 7,5 Mill. einen Aderlass unmittelbar vor oder 24 Stunden nach der  $P_{32}$ -Medikation durch (WISEMAN und Mitarb.). STROEBEL, HALL und PEASE sprechen von einer regelrechten Vorbereitung der Patienten mit ein oder mehreren Aderlässen von je 500 ccm, je nach Alter und Verträglichkeit bis zu einem Haematokritwert von 55% oder weniger. REINHARD und Mitarb. halten es für angebracht, während der  $P_{32}$ -Behandlung die Erythrocytenmenge durch mehrere Aderlässe auf Werten zwischen 6,0-6,5 Mill/cmm Blut zu erhalten.

Ein zweiter, viel bedeutsamerer Zweck wird mit dieser Aderlassbehandlung verfolgt. Es wird ein Reiz zur Regeneration gesetzt, auf den das Knochenmark mit einer verstärkten Zellbildung reagiert. Dieser an sich unerwünschte Effekt bedingt jedoch einen gesteigerten Zellstoffwechsel mit erhöhter Phosphorabsorption, wie im Vorangehenden bereits besprochen wurde. Die Einbautendenz von  $P_{32}$  erreicht dadurch bei günstiger zeitlicher Koordinierung dieser Medikation einen besseren Wirkungsgrad (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>). Da die Aktivität des Knochenmarks an der Anzahl der Retikuloeyten im peripheren Blut abzulesen ist, wird verständlich, dass bei einer gelungenen koordinierten Kombination von Aderlass und  $P_{32}$  die reaktive Retikuloeytose ausbleiben muss. Bezüglich der zeitlichen Koordination sind die Versuche von GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> an Ratten richtungsweisend. Sie führten zu dem Ergebnis, dass die reaktive Retikuloeytose immer stärker wird, je grösser der zeitliche Abstand zwischen Aderlass und  $P_{32}$ -Medikation gewählt wird, je rascher also die Anaemisierung und die  $P_{32}$ -Gabe hintereinander folgen, um so eindeutiger wird die Markhemmung. Eine Anaemisierung 25 Tage nach  $P_{32}$  lässt keine Markhemmung mehr erkennen. In einem gewissen Gegensatz dazu stehen Tierversuche von JACOBSEN<sub>1</sub>, die es nahelegen, mit der Aderlassbehandlung stets erst

einige Zeit nach  $P_{32}$  einzusetzen. Die Betastrahlen haben dann eine so weitgehende Hemmung der Knochenmarkstätigkeit hervorgerufen, dass der Anaemisierungsreiz durch erhöhte Produktion und Ausschüttung von Zellen nicht mehr beantwortet werden kann. Bedenkt man also, dass der nach Aderlass einsetzende Regenerationsreiz einen gesteigerten Baustoffwechsel des Knochenmarkes zur Folge hat und somit die Einbautendenz von  $P_{32}$  vergrössert, und dass ausserdem eine sofortige Abwendung der drohenden Komplikationen sehr wünschenswert ist, so wird man zweckmässigerweise den Aderlass kurz vor die  $P_{32}$ -Gabe legen.

Da es nun, wie noch gezeigt wird, im Gefolge der Radiophosphorthherapie hin und wieder zu einer gefährlichen Leukopenie und Thrombopenie kommt, so sehen DOAN und Mitarb. eine besondere Indikation zum Aderlass in Fällen, bei denen die Werte der Leukocyten und besonders der Thrombocyten im Vergleich zu der erhöhten Erythrocytenzahl relativ niedrig sind. Die regeneratorische Knochenmarkstätigkeit nach Aderlass wird hierbei also zur Thrombocytenproduktion ausgenutzt. In diesem Falle müsste dann der Aderlass so lange vor der  $P_{32}$ -Medikation liegen, dass der regeneratorische Reiz vor der Blockade durch die Strahlung noch genügend Wirkung erzielen kann.

Die Kombination erscheint nach all den angeführten Gründen sehr zweckmässig und sinnvoll. Die zeitliche Koordination bedarf allerdings im Einzelfall individueller Überlegungen.

Abschliessend möge noch erwähnt werden, dass zur Kombination  $P_{32}$ -Aderlass von ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE; ERF<sub>3</sub> zusätzlich eisenfreie Diät nach der ersten Radiophosphorinjektion durchgeführt wird. Eine Begründung dafür stellen die Beobachtungen von DAMASHEK und HENSTELL dar, wonach die Remissionen durch eisenarme Diät verlängert werden können. Es werden ferner zur Rechtfertigung Untersuchungen von REZNIKOFF, TOSCANI und FULLARTHRON angeführt, die das Ergebnis erbrachten, dass das Eisen alter und abgängiger Erythrocyten ohnehin zum Wiederaufbau von Haemoglobin verwendet wird nach den widersprechenden Erfahrungen von GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>; GOLDECK und REMY, die auch ohne eisenfreie Diät in einigen Fällen latente und manifeste Sideropenien beobachteten, dürfte diese Kombination wohl abgelehnt werden.

### III. KAPITEL.

-----

#### TEIL I.

Auswirkungen der Radiophosphorbehandlung auf die objektiven und subjektiven Zeichen der Krankheit.

#### A) Auswirkungen auf die Zellen des peripheren Blutes.

Bei der Erfahrung, dass die verschiedenen Zelltypen im Laufe der

Behandlung zahlenmäßig sehr unterschiedlich schnell abnehmen, liegt es nahe, anzunehmen, dass diese Abnahme jeweils von der Lebensdauer der Blutzellen abhängig ist. Bei der Lebensdauer der Erythrocyten von etwa 120 Tagen darf ein sichtbares Einwirken der Strahlung auf die erythropoetischen Markzellen frühestens nach einigen Wochen erwartet werden. Gegenüber der Lebensdauer der Leukocyten von 14 Tagen, der Thrombocyten von 4-5 Tagen (WIRGHT), setzt also die Depression der Erythrocyten am spätesten ein. Der im Mark zur Wirkung gelangende Phosphor trifft verschiedene Entwicklungsstufen der Erythrocyten an, wird aber nur auf die jüngsten, unreifsten, noch in Teilung befindlichen erythroblastischen Vorstufen eine Wirkung ausüben können, so dass erst, wenn die älteren Formen infolge der physiologischen Blutmauerung aus dem peripheren Blut verschwinden, diese Hemmung der Erythropoese in Erscheinung treten kann. Das wird im allgemeinen etwas früher der Fall sein, als beispielsweise bei gesunden Menschen, da bei der Polycythaemie offenbar zwei Arten von Erythrocyten zu finden sind: Normal- und Kurzlebige (BERLIN, LAWRENCE und LEE; LAWRENCE, BERLIN und HUFF).

Der Zeitpunkt des Sichtbarwerdens der Erythrocytendepression im peripheren Blut wird sehr unterschiedlich angegeben. Die ersten Zeichen sind etwa nach 4-5 Wochen (HORST und SAUER), beziehungsweise nicht vor ungefähr 60 Tagen (WISEMANN und Mitarb.; WRIGHT) sichtbar, die volle Wirkung kann nach ungefähr 3-4 Monaten erwartet werden (FRIEDEL und STORAASLI; HORST und SAUER). Je nach Ausgangslage der Erythrocyten und nach Höhe der Dosierung wird diese Zeitspanne noch um Einiges verlängert sein können (WISEMANN und Mitarb. finden maximale Depression 7 Monate nach der letzten Phosphorinjektion).

Eine genaue Abhängigkeit der Erythrocytendepression von der Dosis lässt sich nicht feststellen. Dies möge ein Beispiel von REINHARD und Mitarb. zeigen. Sie beobachteten in einem Fall eine Erythrocytenabnahme von 8,1 auf 2,9 Mill/cmm Blut nach 5,6 mC  $P_{32}$ , wohingegen ein anderer Patient bei niedriger Ausgangslage (7,9 Mill.) eine geringere Depression der Erythrocytenwerte (auf 4,7 Mill.) nach höherer Dosierung (6,7 mC  $P_{32}$ ) zeigte.

Die Erythrocyten erreichen meist normale Werte oder die obere Grenze der Norm. Bei den unterschiedlichen Dosen der verschiedenen Autoren kommt es doch hin und wieder zu einer zu starken Depression der Erythrocyten, die häufig von Störungen des Allgemeinbefindens begleitet sein kann (ODENTHAL<sub>3</sub>). Andererseits verursacht meist schon eine geringgradige Erythrocytendepression wesentliche Besserung der Beschwerden. Nach den bereits erwähnten Mitteilungen von GOLDECK, HORST und SAUER bezüglich Dosierung und Erythrocytenhöhe findet man, dass die roten Zellen gegenüber den Leukocyten und besonders den Thrombocyten relativ unempfindlich sind auf unterschiedlich hohe Dosen. Es hat den Anschein

als werde nur immer das Zuviel an Erythrocytenproduktion von der Strahlung betroffen. Daraus folgt, dass weder der quantitative Erythrocytenabfall noch das zeitliche Einsetzen des Absinkens als sicherer Indikator der Radiophosphorwirkung verwertet werden kann.

Um von der Verminderung der Erythrocyten- und Haemoglobinwerte eine Vorstellung zu geben, seien einige Durchschnittszahlen verschiedener Autoren zitiert:

GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> von 7,3 Mill. auf 4,6 Mill.

HALL<sub>1</sub> von 7,2 Mill. auf 4,8 Mill.

GOLDECK, HORST und SAUER von 6,8 Mill. auf 4,6 Mill.

in Fällen von Nachingj. von 7,6 Mill. auf 4,9 Mill.

LAWRENCE, BERLIN und HUFF finden nach der Behandlung von 148 Patienten in 94% der Fälle Erythrocytenzahlen unter 5,5 Mill. (bei 3 Patienten unter 3,5) WAHLUND findet eine Hb-Abnahme von 123 % auf 92 %

GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> von 122 % auf 90%.

Sehr anschauliche Werte gibt eine Zusammenstellung von WISEMANN und Mitarb. wieder. Daran wird besonders die Verschiebung der zahlenmässigen Schwergewichte unter den Zellwerten des peripheren Blutes deutlich.

Anzahl der Blutzellen vor und nach der Behandlung mit Radiophosphor bei 108 Fällen von Polycythaemie.

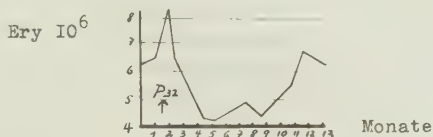
| <u>Ery.inMill.</u> | <u>% der Fälle vor der Behandlung</u> | <u>% der Fälle nach der Behandlung</u> |
|--------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| 3- 4               | 8                                     | 22,1                                   |
| 4- 5               |                                       | 46,9                                   |
| 5- 6               | 5,7                                   | 30,0                                   |
| 6- 7               | 19,4                                  | 0                                      |
| 7- 8               | 24,2                                  | 1,0                                    |
| 8- 9               | 28,3                                  | 0                                      |
| 9-10               | 9,7                                   | 0                                      |
| 10-11              | 9,7                                   | 0                                      |
| 11-12              | 3,0                                   | 0                                      |

| <u>Leukocyten in Tausend</u> | <u>% der Fälle vor der Behandlung</u> | <u>% der Fälle nach der Behandlung</u> |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| 30+                          | 6,7                                   | 0                                      |
| 20-30                        | 21,1                                  | 0                                      |
| 10-20                        | 57,7                                  | 2,7                                    |
| 6-10                         | 14,5                                  | 40,6                                   |
| 4- 6                         | 0                                     | 45,9                                   |
| weniger als 4                | 0                                     | 10,8                                   |

| <u>Thrombocyten<sup>+</sup> in Tausend</u> | <u>% der Fälle vor der Behandlung</u> | <u>% der Fälle nach der Behandlung</u> |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| 4000-5000                                  | 4,8                                   | 0                                      |
| 3000-4000                                  | 10,9                                  | 0                                      |
| 2000-3000                                  | 19,0                                  | 0                                      |
| 1000-2000                                  | 42,0                                  | 1,2                                    |
| 750-1000                                   | 15,8                                  | 4,0                                    |
| 450-750                                    | 6,6                                   | 8,8                                    |
| 100-450                                    | 0,9                                   | 76,9                                   |
| 50-100                                     | 0                                     | 8,2                                    |
| weniger als 50                             | 0                                     | 0,9                                    |

+ indirekte Auszählung. Normale Werte: 450 000 - 800 000

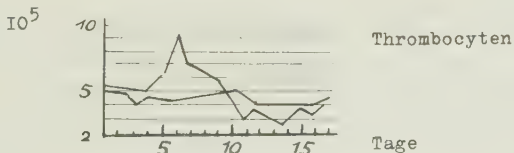
Gegenüber der Abnahme wird von einigen Autoren in manchen Fällen ein vorübergehender Anstieg der Erythrocytenwerte beobachtet, jedoch ohne Zunahme der subjektiven Beschwerden (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>; PABST, MARX und CRAMER). PABST und Mitarb. fassen den initialen Erythrocytenanstieg als Reizerfolg auf das Knochenmark im Sinne einer Mehrproduktion auf. Dies geht aus der folgenden Kurve deutlich hervor.



Phasenverlauf bei Radiophosphorthherapie.  
(Pat.H.65 Jahre) nach PABST, MARX und CRAMER.

Auch auf die Erythrocytengrösse wirkt sich die Radiophosphorbehandlung deutlich aus. ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE fanden Mikroerythrocytose in 9 von 11 Fällen und beobachteten ein Grösserwerden der Zellen unter der Behandlung.

Die Thrombocyten zeigen im allgemeinen eine sehr labile Reaktion gegenüber P<sub>32</sub>. (Siehe auch die im vorangehenden Teil angeführte Tabelle von WISEMANN und Mitarb.) In diesem Verhalten sehen ABBATT, CHAPLIN, DARTE und PITNEY einen sehr feinen Indikator zur Beurteilung des Therapieerfolges. Die Änderung der Thrombocytenmenge zeigt sich schon viel früher als bei den Erythrocyten. Häufig kann auch hier zunächst ein Ansteigen der Thrombocytenkurve beobachtet werden, wie aus folgender Kurve ersichtlich ist:



Phasenverlauf nach Radiophosphorgabe bei  
Meerschweinchen nach PABST, MARX und CRAMER.

Obenstehende Kurve verdeutlicht den Thrombocytenanstieg bei Meerschweinchen nach P<sub>32</sub>. Die obere Kurve stellt eine Durchschnittskurve einer Versuchsreihe von 8 Tieren dar (auf das Tiergewicht umgerechnete therapeutische Radiophosphordosis in physiologischer NaCl-Lösung). Die untere Kurve ist die Durchschnittskurve der entsprechenden Kontrolltiere, behandelt mit inaktiver NaCl-Lösung.

Nach diesen Versuchen kommen PABST und Mitarb. zu dem Ergebnis, dass die Dauer und das Ausmass der Thrombocytensteigerung von der verabfolgten Dosis abhängig ist. Da sie bei 7 von 10 Patienten diesen reaktiven Thrombocytenanstieg, begleitet von einem entsprechenden Anstieg der Erythro-

cyten und Retikulocyten, im peripheren Blut beobachten, sprechen sie von einer "initialen Reizphase". In einigen Fällen konnten Steigerungen der Thrombocytenwerte über 100% gesehen werden. So berichten sie von einem Fall, bei dem es am 5. Tag nach der Injektion zu einem Anstieg von 337 000 auf 739 500 gekommen ist. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zur Auffassung von DAMASHEK, der die Radiophosphorthherapie geradezu für Fälle von starker Thrombocytose reserviert sehen will!

Nach diesem vorübergehenden Anstieg der Thrombocytenwerte kommt es dann aber immer zu einer deutlichen Abnahme. Nach Beobachtungen von HEILMEYER<sub>2</sub> sinken die vorher meist erhöhten Werte nach der Therapie durchschnittlich auf die Hälfte herab und erreichen so ein normales Niveau. Unter den von HALL<sub>1</sub> behandelten 124 Fällen fielen die Thrombocyten durchschnittlich von 274 000 auf 132 000 Zellen pro ccm Blut. LAWRENCE, BERLIT<sub>1</sub> und HUFF finden in 36% der Fälle nach der Behandlung die Thrombocyten in normalen Grenzen, in 59% unternormale Werte, nachdem vorher die Werte in 65% über 300 000 lagen. REINHARD und Mitarb. berichten von einer durchschnittlichen Thrombocytenabnahme von 1 760 000 auf 367 000 Zellen pro cmm Blut. GOLDECK, HORST und SAUER finden nach Dosen von durchschnittlich 3,0 mC P<sub>32</sub> eine Abnahme von 300 000 auf 130 000, in Fällen von Nachinjektionen von durchschnittlich 6,7 mC P<sub>32</sub> eine Abnahme von 500 000 auf 180 000. Das Maximum der Abnahme wird in einem Zeitraum von 7-16 Monaten beobachtet (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>). Aus dieser labilen Thrombocytenreaktion auf P<sub>32</sub> resultiert die nicht seltene Komplikation der Thrombopenie mit entsprechenden Symptomen.

Da bei der Polycythaemie die Zahl der thrombotischen Prozesse relativ gross ist, diese aber wohl nur zu einem Teil auf die Thrombocytose zurückzuführen sind, vielmehr auch Gefässschäden und Kapillarläsionen dafür verantwortlich gemacht werden (Hdb.d.Inn.Med.), und da ferner, wie noch gezeigt wird, die thrombotischen Komplikationen unter der Therapie seltener werden, sollen im Folgenden die Verhältnisse der Blutgerinnung unter der Radiophosphorbehandlung besprochen werden.

Genauere Untersuchungen hierüber liegen bei FABST, MARX und CRAMER; MARX; REIMANN; VINAZZER und VETTER<sub>1,2</sub> vor.

ROSENTHAL macht für die erhöhte Thrombose- und Blutungsneigung bei Polycythaemie die erhöhten Thrombocytenwerte und vor allem die pathologischen Retraktionsverhältnisse verantwortlich, die er bei 33% der Patienten fand. In dem Retraktionstest des Blutkuchens (nach ROSENTHAL und TOBIAS modifiziert), sowie in der Bestimmung der Heparingerinnungszeit (bestimmt durch Zugabe von 0,004 mg Heparin pro ccm Venenblut) sieht der Verfasser die zuverlässigsten und quantitativ brauchbarsten Mittel zur Beurteilung der Blutgerinnung.

FABST und Mitarb. haben bei 17 Patienten die Blutgerinnungsverhält-

nisse im Verlauf der Therapie beobachtet. Sie stellen fest, dass immer eine relative Hypoprothrombinaemie vorhanden ist. Diese sei aber nur von geringer Bedeutung, da das Verhältnis von Fibrinogen zur Prothrombin im Ganzen gleich geblieben ist. Dasselbe wird von MARX bestätigt. Nach WRIGHT ist die Ursache zu erniedrigtem Prothrombin- und auch Fibrinogengehalt in einer durch die Trägheit des ganzen Kreislaufs bedingten verminderten Leberzirkulation zu suchen. Die Erniedrigung des Plasma-Fibrinogengehaltes äussere sich ja auch in der deutlichen Verminderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit. WRIGHT sieht im Gegensatz zu PABST in der Hypoprothrombinaemie die Ursache zu den gelegentlich vorkommenden Blutungen. Durch die Änderung der Viskositätsverhältnisse kehre die Prothrombinmenge nach der Therapie wieder zur Norm zurück, wenn das Vitamin-K-Angebot genügend gross sei. Obwohl die Prothrombinmenge bei knapp 50% der Fälle von PABST verringert war und zwar um 20-35%, wurde die Prothrombinzeit im Bereich der Norm gefunden. Auch MARX stimmt damit überein, obwohl er in einem Fall eine echte Prothrombinzeitverlängerung feststellen konnte. PABST und Mitarb. finden normale Plasmagerinnungszeit und normale Thrombinzeit, auch haben sich die Schwankungen der Nativblutgerinnung in normalen Grenzen bewegt.

VINAZZER und VETTER<sub>1,2</sub> konnten Veränderungen des Prothrombingehaltes oder des Faktor VII-Gehaltes nicht mit Sicherheit in allen Fällen nachweisen, finden aber unter 4 Fällen bei jedem dieser Patienten eine Verlängerung der Prothrombinzeit (festgestellt nach der Quinck'schen Methode). Sie erklären dies durch den nach der Behandlung mit P<sub>32</sub> gefundenen ausgeprägten Mangel an Proaccelerin (Faktor V), der 24-48 Stunden nach der Verabreichung einsetzt und bis zu 14 Tagen anhält. Eine therapeutische Einwirkung auf die von der Thrombokinasenbildung abhängigen Mechanismen der Blutgerinnung wird nicht beobachtet.

In diesen Umständen alleine eine Erklärung der verminderten Thrombosebereitschaft nach Radiophosphorthherapie zu sehen, wird wohl nicht den gebesserten Strömungs- und Viskositätsverhältnissen und den vorher schon entstandenen Kapillarläsionen gerecht.

Die Veränderung der Retikuloeyten-Mengenverhältnisse ist aus diagnostischen Gründen von besonderem Wert nach GOLDECK<sub>1</sub>; ODENTHAL<sub>4,2</sub>. Einmal kann an der Verminderung der Retikuloeyten im peripheren Blut schon sehr bald die Wirkung der verabfolgten Dosis abgelesen werden, zum anderen ist der Wiederanstieg der Retikuloeyten schon sehr früh als erstes Zeichen eines drohenden Recidives zu werten. Von GOLDECK<sub>1</sub>; ODENTHAL<sub>4,2</sub>; HEILMEYER<sub>2</sub>; JACOBSEN<sub>1</sub> werden die Retikuloeyten als bester und sicherster morphologischer Indikator zur Beurteilung des Therapieerfolges oder Recidives angesehen. Da sich bei der Polycythaemie infolge der gesteigerten Knochenmarkstätigkeit immer erhöhte Retikuloeytenwerte finden, wird ein

Nachlassen der Markttätigkeit am besten am Retikuloocytenabfall zu erkennen sein. Es hat sich herausgestellt, dass die Retikuloocytenwerte eine direkte Abhängigkeit der Erythrocytenproduktionshemmung von der Radiophosphordosis zeigen, was schon im Vorangehenden erwähnt wurde.

JACOBSEN<sub>1</sub> hat im Tierversuch die Wirkung von Betastrahlen und Röntgenstrahlen auf die Erythropoese der Laboratoriumsratte untersucht und fand, dass die in dem Retikuloocytenbild ablesbare Reaktion der erythropoetischen Knochenmarkttätigkeit auf Beta- und Röntgenstrahlen eine Funktion der Dosis, insbesondere der Dosisverteilung über die Zeit, ist. Die initiale Reizwirkung durch den Radiophosphor finden, wie schon erwähnt, auch PABST und Mitarb.. Nach einem vorübergehenden Anstieg sinken dann die Retikuloocytenwerte in der "interkurrenten Remissionsphase" (das ist die beschwerdefreie Zeit, die sich an eine erfolgreiche Behandlung bis zum Wiedereinsetzen eines Recidives anschliesst) die Werte unter die Norm.

Entsprechend der Lebensdauer der Leukocyten von wenigen Tagen nur (n. WRIGHT) ist eine Leukocytenabnahme im peripheren Blut schon sehr frühzeitig zu beobachten. Die fallende Tendenz wird etwa nach 2-4 Wochen offenbar (ODENTHAL<sub>4</sub>), erreicht aber erst nach ungefähr 12 Wochen ihr Minimum (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>) und ist umso eindrucksvoller, je höher die Ausgangslage war. Die starke Empfindlichkeit der Leukocyten schon gegenüber kleinsten Radiophosphordosen zeigt sich oft schon im Auftreten von toxisch granulierten Leukocyten im peripheren Blut nach wenigen Tagen (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>). Diese Tatsache wird als frühestes sichtbares Zeichen auf die Radiophosphorthherapie gewertet (ODENTHAL<sub>2,3</sub>). Die zahlenmässigen Verhältnisse ändern sich durch die Behandlung deutlich im Sinne einer Abnahme auf nahezu normalisierte Werte.

Zur Verdeutlichung der Leukocytenabnahme durch die Therapie mögen folgende Werte einiger Autoren dienen:

FRIEDEL und STORAASLI von 19000 auf 5000/cmm Blut

HALL<sub>1</sub> von 21600 auf 6900/cmm Blut

GOLDECK<sub>1</sub> von 9000 auf 4900/cmm Blut

in Fällen von Nachinj. von 13300 auf 5800/cmm Blut

LAWRENCE, BERLIN und HUFF finden vor der Therapie bei 119 Patienten Leukocytenwerte um durchschnittlich 16000. Nach der Behandlung lagen die Werte bei 59 Patienten noch zwischen 5-10000

bei 30 Patienten unter 5000 und

bei 16 Patienten unter 3500.

In einer anderen Arbeit findet LAWRENCE<sub>1</sub> in 68% der Fälle Werte über 10000, davon in 38% mit myeloischer Unreife, die in 70% nach der Therapie verschwand.

Diese nicht ungewöhnlichen leukämoiden Reaktionen, die von manchen Autoren beobachtet werden (DOAN und Mitarb.; STROEBEL, HALL und PEASE;

LAWRENCE, BERLIN und HUFF finden in 20% ein leukämisches Bild) werden also durch die Therapie im Sinne einer Abnahme der unreifen granulopoetischen Zellen im peripheren Blut beantwortet.

#### B) Veränderungen am Knochenmarkspunktat.

Während bei allen Zellen des peripheren Blutes deutliche Reaktionen auf die Therapie zu erkennen sind, kann man durch die Sternalmarkspunktion scheinbar keine eindeutigen Veränderungen feststellen.

WASSERMANN und Mitarb. haben genauere Untersuchungen darüber angestellt. Sie haben zu verschiedenen Zeiten während der Therapie Punktionen durchgeführt, aus der Punktionsmenge jeweils 500 Zellen ausgezählt und sie normalen Punktionsbildern von Versuchspersonen gegenübergestellt. Ein Vergleich der erhaltenen Werte vor und nach der Behandlung brachte das Ergebnis, dass keine deutliche Veränderung des Knochenmarkspunktates festzustellen war. Die durch die Therapie zweifellos hervorgerufene Besserung der Krankheit wird demnach nicht am Punktat sichtbar. Dasselbe geht auch aus einer Darstellung der Sternalmarkspunktionsbilder in 94 Fällen von LAWRENCE<sub>1</sub> hervor. WISEMANN und Mitarb. fanden in 47 Fällen vor der Therapie in nur 12,7% eine eindeutige Hyperplasie in allen Elementen, alleiniges Anwachsen der erythroblastischen Vorstufen in 72,4%. Nach der Therapie sei das Mark quantitativ und qualitativ normal gewesen. Dasselbe wird auch von HORST und SAUER bestätigt, die in allen Fällen ein normales Sternalmark finden und nur bei einem Patienten Zeichen von Hyperplasie mit vermehrter Erythropoese feststellen konnten.

Wenn überhaupt, so sind Sternalmarksveränderungen nur in geringem Grade zu sehen. Dies soll nicht bedeuten, dass keine Veränderungen im Knochenmark zu finden wären. Der einzige Weg, um diese Veränderungen zu beobachten, ist das Studium der Knochenmarksarchitektur durch Biopsie, wofür WASSERMANN und Mitarb. eine Methode nach WEISSBERGER und HEINLE angeben. Hierbei wird erst deutlich, dass die Radiophosphorthherapie das ganze Knochenmark beeinflusst. Die Reduktion von haematopoetischem Gewebe wird erkennbar. Es erfolgt ein Ersatz durch Fettgewebe. Auch BLOCK und BETHARD geben der Sternalmarksbiopsie den entscheidenden Wert zur Beurteilung der Markverhältnisse und beobachten eine Wendung zum Normalen oder leichter Hypozellularität nach der Behandlung. Nach diesen Biopsieergebnissen ist in 80 - 85% der Fälle die Diagnose der Polycythaemie dann schon zu stellen, wenn die Erythrocytenzahl im peripheren Blut noch normal ist. Nach WASSERMANN und Mitarb. kann der Sternalmarkspunktion nur insofern ein Wert beigemessen werden, als sie schon sehr früh den Übergang der Krankheit in eine Leukämie am Anwachsen der Metamyelocyten und Myeloblasten erkenntlich werden lässt. Er beschreibt einen Fall leukämischer Marktransformation.

### C) Auswirkungen auf die Blutvolumenverhältnisse.

Mit der Abnahme der stark erhöhten Zellwerte im peripheren Blut auf die Radiophosphorbehandlung gehen verständlicherweise auch gewisse Veränderungen im Verhältnis Blutzellen zu Blutplasma, überhaupt der Gesamtblutmenge einher. Untersuchungen über Blut-, Zell- und Plasmavolumenverhältnisse liegen nur in geringem Ausmass vor. An Patienten, die nach bisherigen Methoden, insbesondere Aderlass und Röntgenstrahlen behandelt wurden, sind die Blutvolumenverhältnisse genauer von BROWN und GIFFIN; HADEN; GIBSON, HARRIS und SWIGERT studiert worden. Im allgemeinen kam es fast immer zu einer Abnahme des Blutvolumens unter der Therapie, das Plasmavolumen verhielt sich unterschiedlich, stieg aber vorwiegend leicht an. Der Abfall des totalen Erythrocytenvolumens war entsprechend dem Absinken von Haemoglobin und Erythrocytenmenge.

Ausgedehnte Untersuchungen über die Blutvolumenverhältnisse während der Radiophosphorthherapie haben PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE durchgeführt. Der Bestimmung der Volumenverhältnisse wurde die Methode mit  $P_{32}$ -markierten Erythrocyten nach HEVESEY und ZERHAHN, modifiziert nach BERLIN, LAWRENCE und GARTLAND, zugrunde gelegt, da die Bestimmung nach dem üblichen Färbeverfahren im allgemeinen höhere Werte erbrachte. Aus den mitgeteilten Werten, denen Beobachtungen an 20 Patienten zugrunde liegen, ergibt sich, dass der resultierende Wechsel im Gesamtblutvolumen abhängig war von der Grösse des Wechsels im totalen Erythrocyten- und Plasmavolumen. Die Grösse der Änderung des Blutvolumens variierte zu verschiedenen zeitlichen Abständen beachtlich. Das Blutvolumen sank durch die Therapie in 15 von 20 Fällen und zwar von 82,9 ccm pro Kg auf 70,4 ccm/Kg, also um rund 12,5 ccm/Kg. Dieses Absinken des Blutvolumens wird auch von anderen Autoren bestätigt (HORST und SAUER; VEREL). Bei den restlichen 5 Patienten stieg das Blutvolumen von 69,4 ccm/Kg auf 76,7 ccm/Kg, also rund um 7,3 ccm/Kg. Für das totale Erythrocytenvolumen konnte man in 16 Fällen eine Abnahme von 58,7 ccm/Kg auf 38,5 ccm/Kg, also durchschnittlich um 20,2 ccm/Kg errechnen, für den Anstieg in 4 Fällen von 31,9 ccm/Kg auf 38,0 ccm/Kg, durchschnittlich um 6,1 ccm/Kg. Das Plasmavolumen stieg in 11 Fällen von 27,6 ccm/Kg auf 35,6 ccm/Kg und sank in 9 Fällen von 36,0 ccm/Kg auf 28,4 ccm/Kg. Diese Zahlen sind Ergebnisse der beiden ersten Intervalle der Volumenbestimmungen nach der Therapie. Es ist bemerkenswert, dass es in einem Fall nach nur 3 mC  $P_{32}$  zu einer Blutvolumenabnahme von insgesamt 64,9 ccm/Kg in dem ausserordentlich kurzen Zeitraum von 4 Monaten gekommen ist!

Eine weitere, sehr ausführliche Arbeit stammt von WAHLUND. Seine Ergebnisse mögen den von PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE zitierten gegenübergestellt werden. Zu Grunde liegen Studien an 10 Patienten. Bestimmung der Blutmengen erfolgte nach der von SJÖSTRAND angegebenen Methode mittels Bestimmung des Gesamthaemoglobins mit CO, das Plasmavolumen und die Gesamtblutmenge wurde über den Haematokritwert errechnet (die Be-

stimmung der Blutmenge mittels Markierung der Erythrocyten mit  $P_{32}$  nach HEVESEY und ZEHRAN wird jedoch wegen grösserer Genauigkeit empfohlen). Im Durchschnitt sank das totale Erythrocytenvolumen von 71,9 ccm/Kg auf 34,5 ccm/Kg, die Gesamtblutmenge von 108,4 ccm/Kg auf 76,3 ccm/Kg, die Plasamenge stieg von 36,2 ccm/Kg auf 41,9 ccm/Kg an. Die Gesamtblutmenge zeigte hier nicht das gleiche Abfallen wie das totale Erythrocytenvolumen, was durch das oft gegenteilige Verhalten zwischen Plasma- und totalem Erythrocytenvolumen bedingt war. Das Plasmavolumen fand WAHLUND in 2/3 der Fälle vor und nach der Therapie etwa normal (siehe auch GADERMANN), jedoch zeigte sich eine Tendenz zum Anwachsen, wenn es zu einer deutlichen Erythrocytendepression kam. Das übrige Drittel zeigte niedrigere als normale Plasmamengen, die aber durch die Therapie zur Norm gebracht wurden.

Zur unterschiedlichen Angabe der Plasmamengenverhältnisse vor der Therapie möge hinzugefügt werden, dass MARINONI und VOLTA im Tierversuch an Kaninchen, bei denen durch  $CoCl_2$  künstlich eine Polycythaemie erzeugt wurde, bewiesen haben, dass bei der Polycythaemie eindeutig eine Zunahme des Plasmavolumens vorhanden sei, die wahrscheinlich auf eine gleichzeitig mit der Erythrocytenvermehrung im Knochenmark einhergehende verstärkte Bluteiweissbildung zurückgeht.

Entsprechend der Abnahme der Erythrocyten lässt sich ebenfalls ein deutliches Absinken des Haematokritwertes durch die Radiophosphorbehandlung feststellen. So finden beispielsweise WAHLUND eine Abnahme

von 66,0 auf 45,0

GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>

von 59,6 auf 31,9.

Entgegen den Meinungen von VEREL; HEILMEYER<sub>1</sub>; ERF<sub>3</sub> muss jedoch nach den oben angegebenen Ergebnissen über Blutvolumenverhältnisse gesagt werden, dass, um eine Veränderung des totalen Blutvolumens voraussagen zu wollen, die Bestimmung des Haematokritwertes und der Erythrocytenzahl nicht ausreichend sind. Sie folgen nur dem An- und Abstieg des Gesamterythrocytenvolumens, wie auch GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> an Hand einer Statistik zeigen konnten. Ihre Unzuverlässigkeit wird besonders deutlich durch den Wechsel im Plasmavolumen. Man bedenke, dass in 34% der Fälle bei PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE die Bestimmung der Erythrocytenwerte und des Haematokritwertes den Veränderungen des Gesamtblutvolumens nicht parallel ging.

MOLLISON und CHAPLIN geben eine Methode zur zuverlässigen Schätzung des Blutvolumens über den "Körper-Haematokritwert" an. Dieser errechnet sich aus dem venösen Haematokritwert durch Multiplikation mit 0,91; dann ist das Gesamtblutvolumen gleich

$$\text{rotes Zellvolumen} \times \frac{100}{\text{Körperhaematokritwert}}$$

oder gleich

$$\text{Plasmavolumen} \times 100 - \frac{100}{\text{Körperhaematokritwert}}$$

Um die Blutvolumenverhältnisse in Bezug auf die verwendeten Dosen zu veranschaulichen, mögen einige Zahlen von ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE erwähnt werden. Die Blutvolumenbestimmung wurde mit 1%iger Kongorotlösung durchgeführt.

|                                                               |            |
|---------------------------------------------------------------|------------|
| 1) Zu Beginn                                                  | 112 ccm/Kg |
| nach Phenylhydrazin (Dez.1941)                                | 110 ccm/Kg |
| 8 Monate nach insgesamt 8,6 mC P <sub>32</sub> (Aug.1942)     | 107 ccm/Kg |
| 16 Monate danach (Dez.1943)                                   | 86 ccm/Kg  |
| 17 Monate später (Juni 1945)                                  | 104 ccm/Kg |
| 2) Zu Beginn (Nov.1941)                                       | 180 ccm/Kg |
| nach 7 Monaten (6,3 mC P <sub>32</sub> ) (Juni 1942)          | 78 ccm/Kg  |
| nach 18 Monaten (erneut 8,0 mC P <sub>32</sub> ) (Mai 1943)   | 133 ccm/Kg |
| nach 19 Monaten (insges.17,3 mC P <sub>32</sub> ) (Juni 1943) | 91 ccm/Kg  |
| 3) 116 ccm/Kg nach 2 Monaten (8,3 mC)                         | 91 ccm/Kg  |
| 4) 204 ccm/Kg nach 4 Monaten (11,24 mC)                       | 91 ccm/Kg  |
| 5) Zu Beginn                                                  | 210 ccm/Kg |
| nach 3 Monaten (11,0 mC P <sub>32</sub> )                     | 135 ccm/Kg |
| nach weiteren 7 Monaten (insgesamt 18 mC P <sub>32</sub> )    | 88 ccm/Kg  |
| 6) 320 ccm/Kg nach 4 Monaten (10,8 mC)                        | 110 ccm/Kg |
| 7) 250 ccm/Kg nach 1 Monat (11,3 mC)                          | 195 ccm/Kg |
| 8) 200 ccm/Kg nach 4 Monaten (11,5 mC)                        | 99 ccm/Kg  |

Diese Zahlen beweisen den deutlichen Effekt der Behandlung auf die Blutvolumenverhältnisse. Es ist auffallend, dass markante Änderungen im Blutvolumen schon nach wenigen Monaten auftreten, ausserdem liegen die Ausgangswerte zum Teil sehr hoch. Es wäre denkbar, dass Letzteres auf die hier angewandte Bestimmungsmethode mittels 1%iger Kongorotlösung zurückzuführen ist. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Gesamtblutvolumen im Verlauf der Therapie fast immer eindeutig erniedrigt wird und dass damit so gut wie immer entweder ein paralleles Absinken des Gesamterythrocytenvolumens, oder ein paralleles Absinken des Gesamterythrocytenvolumens mit reziprokem Anstieg des Plasmavolumens verbunden ist. Nach LAWRENCE, BERLIN und HUFF kommen beide Möglichkeiten gleich häufig vor. Im anderen Fällen kommt es nicht zu parallelem Abfall des Gesamtblutvolumens und des Gesamterythrocytenvolumens, was durch das unterschiedliche Verhalten des Plasma- und Gesamterythrocytenvolumens bedingt ist.

#### D) Auswirkungen auf die subjektiven und objektiven Zeichen der Polycythaemia

Da die subjektiv und objektiv fassbaren Symptome der Polycythaemia weitgehend durch die erwähnten, gesteigerten Blutwerte bedingt sind, diese aber, wie im vorangehenden eingehend gezeigt wurde, unter der Behandlung eine deutliche Abnahme erfahren, ist es leicht erklärlich, dass der klinische Zustand des Patienten ebenfalls weitgehend gebessert oder gar normalisiert wird. Einer grossen Statistik von WISEMANN und Mitarb. zufolge fühlten sich 80% der Patienten nach der Behandlung normal.

Obwohl es nahe liegt, anzunehmen, dass die Besserung der subjektiven und objektiven Beschwerden mit dem Abfall der Blutwerte einhergeht, ist es doch auffallend, dass die Besserung im allgemeinen vor einer markanten Änderung des haematologischen Status auftritt, was fast ausnahmslos von den meisten Autoren bestätigt wird. Die subjektive Besserung wird sogar schon nach wenigen Tagen beobachtet (ODENTHAL<sub>2</sub>). Im allgemeinen ist die Zeit deutlicher Besserung der Krankheitszeichen mit 3-4 Wochen anzugeben (HEILMEYER<sub>2</sub>; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>). Die Beobachtung von VEREL, dass die Erholung der Patienten oft erst dann eingetreten sei, wenn die Erythrocytenzahl wieder angestiegen war, wird durch andere Autoren nicht bestätigt. VEREL führt als Grund hierzu an, dass die Besserung der Symptome mit den Verschiebungen im Blutvolumen einhergehe und nicht mit den Erythrocytenzahlen, da sich diese beiden Grössen nicht parallel änderten. Wie im vorangehenden Teil schon berichtet, erfolgt die Änderung der Blutvolumenverhältnisse zeitlich gesehen sehr unterschiedlich. So kann es durchaus einmal vorkommen, dass die für die Symptome verantwortliche Blutmenge erst später abnimmt, wobei diese Abnahme durch Reduktion der Plasmanmenge bedingt ist, begleitet von einer Zunahme der Erythrocytenmenge.

Die unterschiedliche Beeinflussbarkeit der subjektiven und objektiven Symptome mögen die folgenden Statistiken von 3 verschiedenen Autoren beweisen:

| <u>Symptome</u>                                | <u>Häufig-<br/>keit</u> | <u>völlig ge-<br/>bessert</u> | <u>teilweise<br/>gebessert</u> | <u>unbeein-<br/>flusst</u> |
|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1) <u>WISEMANN und Mitarb.</u> (108 Patienten) |                         |                               |                                |                            |
| Müdigkeit                                      | 51%                     | 96,1%                         | 3,9%                           | 0 %                        |
| Kopfweh                                        | 34%                     | 85,4%                         | 11,7%                          | 2,9%                       |
| Knochenschmerz                                 | 3%                      | 77,0%                         | 23,0%                          | 0 %                        |
| Pruritus                                       | 24%                     | 62,6%                         | 20,8%                          | 16,6%                      |
| Schwindel                                      | 43%                     | 88,4%                         | 9,3%                           | 2,3%                       |
| typ.Hautfarbe                                  | 67%                     | 94,1%                         | 5,9%                           | 0 %                        |
| konjunkt.Injekt.                               | 41%                     | 97,6%                         | 2,4%                           | 0 %                        |
| Purpura und petechiale Blutg.                  | 5%                      | 100,0%                        | 0 %                            | 0 %                        |
| Splenomegalie                                  | 66%                     | 89,5%                         | 9,0%                           | 1,5%                       |
| Hepatomegalie                                  | 16%                     | 93,8%                         | 6,2%                           | 0 %                        |

|                                                               |         |         |        |        |
|---------------------------------------------------------------|---------|---------|--------|--------|
| 2) <u>GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub></u> (25 Patienten) |         |         |        |        |
| Kopfschmerz                                                   | 21 Pat. | 14 Pat. | 6 Pat. | 1 Pat. |
| Schwindel                                                     | 15 "    | 9 "     | 6 "    | 1 "    |
| allgem.Schwäche                                               | 12 "    | 4 "     | 7 "    | 1 "    |

| <u>Symptome</u>                  | <u>Häufig-<br/>keit</u> | <u>völlig ge-<br/>bessert</u> | <u>teilweise<br/>gebessert</u> | <u>unbeein-<br/>flusst</u> |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Augenflimmern und -brennen       | 4 Pat.                  | 3 Pat.                        | 1 Pat.                         | 0 Pat.                     |
| Ohrensausen                      | 3 "                     | 2 "                           | 1 "                            | 0 "                        |
| Pruritus                         | 2 "                     | 1 "                           | 1 "                            | 0 "                        |
| typ.Haut- und Schleimhautkolorit | 18 "                    | 17 "                          | 0 "                            | 1 "                        |
| konjunkt.Injekt.                 | 8 "                     | 8 "                           | 0 "                            | 0 "                        |
| Blutungen                        | 3 "                     | 2 "                           | 1 "                            | 0 "                        |
| Thromboseneigung                 | 6 "                     | 6 "                           | 0 "                            | 0 "                        |
| Ulcus cruris                     | 3 "                     | 3 "                           | 0 "                            | 0 "                        |
| Splenomegalie                    | 12 "                    | 4 "                           | 7 "                            | 1 "                        |
| Hepatomegalie                    | 9 "                     | 3 "                           | 6 "                            | 0 "                        |

### 3) REINHARD und Mitarb. (30 Patienten)

|                          |         |       |      |     |
|--------------------------|---------|-------|------|-----|
| Müdigkeit                | 20 Pat. | 65 %  | 30 % | 5 % |
| Kopfschmerz              | 22 "    | 36 "  | 64 " | 0 " |
| Schwindel                | 15 "    | 53 "  | 47 " | 0 " |
| Pruritus                 | 15 "    | 53 "  | 40 " | 7 " |
| Augenflimmern            | 11 "    | 73 "  | 18 " | 9 " |
| Augenbrennen und -tränen | 5 "     | 100 " | 0 "  | 0 " |

GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub> geben an, dass Schwindel und Kopfschmerz am günstigsten zu beeinflussen sei, ein hartnäckiges Gefühl der Schwäche habe hingegen, wenn auch in gemilderter Form, noch in 80% unter 25 Fällen bestanden. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von REINHARD und Mitarb., die in Kopfschmerz das einzige Symptom sehen, das nach der Therapie noch in 64% der Fälle unverändert bestand.

Von günstigem Therapieerfolg auf Pruritus wird von ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE ; DOAN und Mitarb. berichtet. Erstere Autoren erwähnen einen Fall, bei dem 8 Jahre lang vor der Radiophosphorbehandlung Juckreiz, Schalen und Brennen der Haut auf dem Rücken bestand. Es wurde die Diagnose "Acne urticariata polycythaemia" gestellt. Auf die Therapie verschwanden die Beschwerden restlos. Die Veröffentlichung erfolgte nach einjähriger Beobachtung. Da ein anderer Patient dieselben Veränderungen auf P<sub>32</sub> zeigte, obwohl er nicht an Polycythaemie erkrankt war, ist dieses Ergebnis offenbar nicht eine Folge der Verbesserung des Polycythaemie-Syndroms. Auch bei 2 Patienten mit Lymphogranulomatose wurde durch P<sub>32</sub> ein chronischer Juckreiz beseitigt, ohne Beeinflussung des Grundleidens. Auch ODENTHAL<sub>2</sub> berichtet in einem Fall von einer günstigen Beeinflussung eines vor der Therapie sehr lästigen Juckreizes. 8 Tage nach der Behandlung sei der Juckreiz verschwunden. In diesem Zusammenhang möge erwähnt werden, dass auch schwache Röntgenstrahlen bei der Behandlung verschiedener Formen von Pruritus Anwendung finden.

Auf dem Gebiet der Hautaffektionen werden auch *ulcera cruris* recht günstig beeinflusst. ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE beobachten eine komplette Heilung nach 4 Monaten, wobei monatliche Dosen von 1,5 - 2,6 - 2,2 - 4,5 also insgesamt 10,8 mC P<sub>32</sub> gegeben wurden. Dabei fiel der Haemoglobingewert von 138% auf 83%, das Blutvolumen von 320 ccm/Kg auf 110 ccm/Kg. Bei ODENTHAL<sub>2</sub> wird ebenfalls das Abheilen eines *ulcus cruris* beschrieben, nachdem durch 3 Injektionen von insgesamt 17,2 mC P<sub>32</sub> je nach einem Vierteljahr das Blutbild (von Hb 150%, Ery. 8,2 Mill., Leuko. 12 000, Thrombocyt. 200 000) auf normale Werte gebracht war. Auch GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub> berichten vom Abheilen eines handtellergrossen *ulcus cruris*, das seit 9 Monaten bestand.

Die objektiven Beschwerden bilden sich in einem gewissen Gegensatz zu den subjektiven meist synchron mit dem Abfall der Blutwerte zurück (GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>). Hierbei kommt es nicht selten zu einem hartnäckigen Bestehenbleiben eines Milztumors, der sich - wenn überhaupt - erst relativ spät zurückbildet (LAWRENCE, BERLIN und HUFF; PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE; ODENTHAL<sub>2,3</sub>; WISEMANN und Mitarb.). Nach HEILMEYER<sub>1</sub> bildet sich der Milztumor in der Hälfte aller Fälle zurück. LAWRENCE<sub>1</sub> beobachtet die Rückbildung in 65%. REINHARD und Mitarb. berichten vom Verschwinden eines bestehenden Leber- oder Milztumors in 2/3 der Fälle. Die Ursache für das Bestehenbleiben des Milztumors sehen WISEMANN und Mitarb. in einer vermutlich schon vor der Radiophosphortherapie durch Myelosklerose entstandenen Infarzierung des Organes. Eine relative Strahlenresistenz bei Milztumor und hochgradiger Leukocytose wird auch von GOLDECK, HORST und SAUER; STROEBEL, HALL und PEASE angegeben. PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE haben die Beziehung Blutvolumen-Milztumor-Strahlentherapie genauer untersucht. Sie finden synchrones Absinken beider Veränderungen und auch das alleinige Verschwinden des Milztumors. Es liegt offenbar keine einfache Funktion zwischen Milztumor und Blutvolumen vor.

Eine Änderung des oft erhöhten Blutdruckes ist auf eine, allerdings nicht konstante, Abhängigkeit vom Blutvolumen zurückzuführen. Das Gefässreservoir hat wohl genügend Aufnahmevermögen, so dass der Blutdruck auch durch grössere Blutvolumina oft nicht beeinflusst wird. Von PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE; LAWRENCE<sub>1</sub> wird nach P<sub>32</sub> in 31 - 35% der Fälle eine Abnahme des Blutdruckes beobachtet, der im allgemeinen in 50-70% der Fälle erhöht war. REINHARD und Mitarb. finden im Gegensatz dazu sehr schlechtes Ansprechen des erhöhten Blutdruckes auf die Behandlung.

Eine sehr bedeutungsvolle und für die Lebenserwartung der Patienten wichtige Veränderung erfahren die mit der Polycythaemie so häufig vergesellschafteten thrombotischen Prozesse. Nach dem, was über die Beeinflussung der Blutwerte gesagt wurde, ist dies verständlich, besonders wenn man bedenkt, dass sich die Thrombosen vaskulär und humoral erklären

lassen: Aus der erhöhten Blutviskosität, der verminderten Strömungsgeschwindigkeit, den qualitativen Thrombocytenstörungen, dem durch vorangegangene Therapie bedingten gehäuften Blutzerfall neben der Arteriitis und den beobachteten Kapillarläsionen (MARX; REZNIKOFF, FOOT und BETHEA). LAWRENCE<sub>1</sub>; HALL<sub>1</sub> beobachten bei einem grossen Krankengut nur noch in 2-4% der Fälle Thrombosen, im Gegensatz zu 25% der nicht mit Radiophosphor behandelten Fälle. An anderer Stelle wird von einem Rückgang der thrombotischen Prozesse auf die Hälfte berichtet (LAWRENCE, BERLIN und HUFF). WISEMANN und Mitarb. stellen die Thrombosefälle vor und nach P<sub>32</sub> von 3 grossen amerikanischen Kliniken zusammen. Daraus ergibt sich:

|                                                        |   |                     |
|--------------------------------------------------------|---|---------------------|
| für die Mayo-Klinik eine Abnahme von 27,4 % auf 2,4 %, |   |                     |
| für die Univ.of Kalif.                                 | " | " 14,8 % auf 4,2 %, |
| für die Ohio-State Univ.                               | " | " 17,3 % auf 2,7 %. |

Der Grund für diese Besserung liegt einmal in der Verminderung der thrombotropen Faktoren, zum anderen wurde auch das Freiwerden einer noch unbekannten heparinartigen Substanz während der Radiophosphorthherapie diskutiert (LAWRENCE<sub>2</sub>).

Eng mit der Abnahme der thrombotischen Prozesse sind die Veränderungen im Blutgerinnungsvorgang verbunden, auf die im vorangehenden bereits eingegangen wurde.

Wenn auch die oben beschriebenen Besserungen der subjektiven und objektiven Symptome der Krankheit zum Teil recht eindrucksvoll sind, da sie eine Folge der Besserung oder sogar der Normalisierung des haematologischen Status darstellen, so muss doch besonders in hartnäckigen Fällen immer berücksichtigt werden, dass viele Symptome wie Blutdruckerhöhung, Kopfschmerzen, Arthritis, Ulcus cruris, Hautjucken u.a. auf eine altersbedingte Arteriosklerose, oder auf das Klimakterium mit psychoneurotischen Beschwerden zurückgehen können. Diese Umstände erschweren sehr die Beurteilung der Beeinflussung der geklagten Beschwerden und gestatten es daher nicht immer, diese eindeutig der Krankheit zuzuschreiben.

## TEIL II.

### Über die Dauer des Therapieerfolges und die Lebenserwartung der Patienten.

#### A) Remissionsdauer und die sie beeinflussenden Faktoren.

In weitaus der Mehrzahl der Fälle werden die Krankheitssymptome, besonders die Blutwerte, nach der Behandlung mit Radiophosphor nur für einen kürzeren oder längeren Zeitraum beeinflusst, wie im vorangehenden bereits erwähnt wurde. Da es sich bei dieser Behandlungsart nicht um eine ursächliche Therapie im strengen Sinne handelt, kommt es nur zu einer Rückdrängung der Knochenmarkshyperplasie. Dauerheilungen sind nicht beschrieben. Die zeitliche Beeinflussung unterliegt von Fall zu Fall grossen Schwankungen, da sie von einer ganzen Reihe von Faktoren

wie z.B. Dosis, Schwere der Krankheit usw. abhängt, worauf nachher noch eingegangen wird.

Im allgemeinen wird für die Dauer einer Remission eine Schwankungsbreite von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren angegeben, was die Angaben einiger Autoren veranschaulichen sollen:

LAWRENCE, BERLIN und HUFF finden bei

94 Pat. Remissionen von ungefähr 16,8 Monaten,  
20 Pat. Remissionen von ungefähr 5 Jahren,  
5 Pat. Remissionen von ungefähr 10 Jahren,  
durchschnittliche Remissionsdauer 15 Monate.

REINHARD<sub>1</sub> beobachtet Remissionen von 5 Monaten bis zu 4 Jahren, durchschnittlich 13 Monate.

STROEBEL, HALL und PEASE finden unter 148 Fällen während einer Beobachtungszeit von 6 Jahren erfolgreiche Remissionen von weniger als 1 Jahr in 13,5 %

1-2 Jahre in 50,4 %

2-4 Jahre in 31,6 %

mehr als 4 Jahre in 4,5 %

durchschnittliche Remissionsdauer 1.6 Jahre.

In einer späteren Arbeit findet STROEBEL bei 202 Fällen in 142 Fällen Remissionen von mindestens einem Jahr.

HALL, WATKINS, HARGREVES und GIFFIN finden unter 12 Patienten Remissionen von 8-26 Monaten.

GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub> finden bei 14 Patienten Remissionen von 12-30 Monaten, 6 Patienten erreichten eine Remission von nur 11-15 Mon.

DOAN und Mitarb. beobachten an 10 Patienten Remissionen von 5-19 Monaten.

HALL beobachtet in

124 Fällen Remissionen meist 6 Monate bis 1 Jahr lang, in

20 Fällen Remissionen von 1 - 1 1/2 Jahren, in

15 Fällen Remissionen bis zu 2 Jahren.

HEILMEYER<sub>2</sub> beschreibt durchschnittliche Remissionen von 1-2 Jahren.

WALDENSTRÖM und ebenfalls ODENTHAL<sub>4</sub> finden Remissionen bis zu 4 Jahren.

FRIEDEL und STORAASLI beobachten Remissionen von 4-15 Monaten, durchschnittlich 7 Monate.

ERF<sub>2</sub> gibt Remissionen von 6 Monaten bis 4 Jahre an.

Aus einer Statistik von ERF<sub>3</sub> geht hervor, wie sich im Jahre 1946 in verschiedenen amerikanischen Kliniken die erfolgreichen und die unbefriedigenden Remissionen auf die Zahl der Fälle verteilen.

| <u>Klinik</u>              | <u>Fälle</u> | <u>erfolgreiche<br/>Remissionen</u> | <u>unbefriedigende<br/>Remissionen</u> |
|----------------------------|--------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Jefferson                  | 22           | 19                                  | 3                                      |
| Mayo                       | 38           | 36                                  | 2                                      |
| Univ.of Kalif.             | 50           | 47                                  | 3                                      |
| Univ.of Penn.              | 8            | 7                                   | 1                                      |
| Mt. Sinai N.Y.             | 14           | 12                                  | 2                                      |
| New-Engld.Deaconess Boston | <u>3</u>     | <u>2</u>                            | <u>1</u>                               |
|                            | 135          | 123                                 | 12                                     |

Aus dieser Statistik über eine grosse Zahl von Patienten geht hervor, dass es in fast 90% der Fälle zu befriedigenden Remissionen gekommen ist. Wenn andere Autoren niedrigere Zahlen angeben (SCOTT in 80% der Fälle Remissionen von mehr als einem Jahr; STROEBEL, HALL und PEASE in 75,7% der Fälle Remissionen von mehr als einem Jahr; HALL, WATKINS, HARGREVES und GIFFIN 70% der Fälle erfolgreich; HALL<sub>2</sub> in 85% zufriedenstellende Remissionen), so ist dabei zu bedenken, dass solche Schwankungen auf die unterschiedliche Anzahl der beobachteten Fälle zurückgehen und von der Beobachtungsdauer abhängen können.

Schon in den ersten Jahren der Radiophosphorthherapie wurde der erwähnte Prozentsatz von erfolgreichen Remissionen erreicht. Dies beweist ausser obiger Statistik aus dem Jahre 1946 eine Zusammenstellung von 214 Fällen aus dem gleichen Jahre von ERF<sub>2</sub>, die das gleiche Ergebnis erbrachte. Nach alledem darf angenommen werden, dass es in etwa 4/5 der Fälle zu zufriedenstellenden Erfolgen kommt, wobei die durchschnittliche Dauer der Remissionen bei 1-2 Jahren liegt.

Die Angaben über die Dauer einer Remission sagen jedoch nichts darüber aus, ob es sich um einen zufriedenstellenden Behandlungserfolg handelt. Da es während der Remissionen zu unerwünschten Komplikationen kommen kann, die den Behandlungserfolg beeinträchtigen, müssen Angaben über die Remissionsdauer mit Vorsicht gelesen werden. STROEBEL, HALL und PEASE geben hierüber genauere Angaben, denen 148 Fälle zu Grunde liegen:

A. Erfolgreich behandelt:

112 Patienten = 75,7% (Remiss. mindestens 1 Jahr)

Erfolgreich, aber haematologische Komplikationen:

7 Patienten = 4,7% (Remiss.mindestens 1 Jahr, aber interkurrente Anaemie und leukämische Reaktionen)

B. Versager:

24 Patienten = 16,2% (Remiss.von nur 6 Monaten bis höchstens 1 Jahr)

Versager und haematologische Komplikationen:

5 Patienten = 3,4% (Remiss. unter einem Jahr)

Der Prozentsatz der trotz langer Remissionen nicht erfolgreich behandelten Patienten ist also sehr gering.

Die Remissionsdauer ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Es liegt

nahe, an erster Stelle die Dosishöhe zu nennen. Betrachtet man daraufhin die Angaben der Autoren, so findet man, dass bei höheren Dosen der Behandlungserfolg schlechter wird. Da die Zahl der Injektionen ungefähr mit der Dosishöhe parallel läuft, soll zur Erhellung der Beziehung zwischen Dosis und Behandlungserfolg eine Statistik von HALL<sub>1</sub> herangezogen werden:

| <u>Zahl der Injekt.</u> | <u>Remissionen in Prozent der Fälle</u> |                  |              |
|-------------------------|-----------------------------------------|------------------|--------------|
|                         | <u>gute</u>                             | <u>partielle</u> | <u>keine</u> |
| 1                       | 87                                      | 11               | 2            |
| 2                       | 73                                      | 19               | 8            |
| 3                       | 80                                      | 10               | 10           |
| 4                       | 33                                      | 33               | 33           |
| 5                       | 33                                      | 66               | --           |

Man sieht, dass bei steigender Anzahl der Injektionen der Prozentsatz der erfolgreichen Remissionen absinkt. Dieses Verhalten hat wohl seinen Grund darin, dass es sich in Fällen mit ausreichendem Behandlungserfolg bei nur wenigen Injektionen, um unkomplizierte und leichte Fälle handelt, während Patienten, bei denen mehrere Injektionen nötig waren, ein schweres Krankheitsbild aufweisen. Diese schwer ansprechbaren, wenn nicht sogar resistenten Fälle sind jedoch weitaus in der Minderheit.

Nach einer Statistik von STROEBEL, HALL und PEASE waren bei insgesamt 112 Patienten folgende Dosishöhen zur Herbeiführung einer zufriedenstellenden Remission erforderlich:

|                    |                         |                               |   |   |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------|---|---|
| In 42,0 % genügten | 7 mC P <sub>32</sub>    | zur erfolgreichen Behandlung, |   |   |
| in 13,3 % mehr als | 7 mC P <sub>32</sub>    | "                             | " | " |
| in 33,9 %          | 7-15 mC P <sub>32</sub> | "                             | " | " |
| in 9,8 % mehr als  | 15 mC P <sub>32</sub>   | "                             | " | " |

Eine fast gleiche Verteilung der erfolgreich behandelten Fälle in Bezug auf die Dosishöhe geht auch aus einer fast gleichen Statistik von FRIEDEL und STORAASLI hervor.

Wenn auch WISEMANN und Mitarb. glauben, dass man längere Remissionen erhält, wenn man die Dosishöhe langsam zum Äussersten steigert, so kann diese Feststellung nur eine Vermutung oder zufällige Erfahrung sein und daher keine Allgemeingültigkeit beanspruchen. Besonders auf Grund der bei der Radiophosphorthherapie nicht vorauszusehenden individuellen Reaktionen und möglichen Komplikationen kann eine klare Abhängigkeit der Remissionsdauer von der verabreichten Dosis nicht gefunden werden. Bei zu niedriger Dosis wird jedoch häufig eine zu kurze Remission beobachtet. Darauf werden von manchen Autoren die Misserfolge zurückgeführt (FRITZ-HUGH und HODES; ERF<sub>2</sub>).

Die Remissionsdauer kann auch durch exogene, alimentäre Faktoren beeinflusst werden (ERF<sub>2,3</sub>; DAMASHEK). Besonders ERF<sub>3</sub> macht die Erfahrung, dass eine Remission fast unverzüglich gestoppt werden kann, wenn Eisen

oder grosse Mengen von Leber oder rohes Fleisch eingenommen werden. Er gibt einen Fall an, bei dem es durch Eisenmedikation von Seiten des Hausarztes zu einem plötzlichen Recidiv kam. ERF<sub>2</sub> berichtet ebenfalls von Recidiven in 2 Fällen in denen die Anweisungen zur eisenarmen Diät nicht eingehalten wurden.

Eine weitere Beeinträchtigung des Therapieerfolges ist durch die Schwere der Krankheit gegeben. Es ist verständlich, dass die Erfolgsquote in unkomplizierten Fällen am höchsten liegt. Milzvergrösserung, Blutvolumenerhöhungen und Gefässkomplikationen schmälern noch nicht sehr deutlich den Erfolg (STROEBEL, HALL und PEASE finden noch 75,7% erfolgreich behandelt). Sind hingegen deutliche leukämische Reaktionen vorhanden, so findet man schon eine auffallende Verschlechterung der Behandlungsergebnisse (GOLDECK, HORST und SAUER; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>; STROEBEL, HALL und PEASE finden dann nur noch 28,6% erfolgreich behandelt).

Eine weitere Gruppe auf die Therapie schlecht ansprechender Fälle stellen diejenigen Patienten dar, die schon eine mehrjährige Anamnese aufweisen. Eng damit verbunden ist auch die Frage der Resistenz nach vorangegangener Therapie. Wenn auch STROEBEL, HALL und PEASE meinen, dass vorangegangene Therapie noch nicht merklich den Behandlungserfolg schmälert, so ergibt sich doch in manchen Fällen eindeutig eine Therapieresistenz nach vorangegangener Röntgenbestrahlung. Diese äussert sich darin, dass entweder höhere Dosen gegeben werden müssen (HEILMEYER<sub>2</sub> musste in einem Fall 2 x 10 mC P<sub>32</sub> geben, erhielt dann aber eine Remission von 2 Jahren), oder eine Beeinflussung der Krankheit, insbesondere der Blutwerte, gar nicht oder nur kurze Zeit möglich ist (WISEMANN und Mitarb.; GOLDECK<sub>2</sub>). Ebenso wird nach Phenylhydrazin (HORST und SAUER; GOLDECK<sub>2</sub>) und nach Aderlass (VEREL) Therapieresistenz beschrieben. Diese Einzeldarstellungen werden durch Erfahrungen von ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE bestätigt, die Therapieresistenz in viel häufigerem Masse bei vorbehandelten, insbesondere röntgen vorbehandelten Patienten finden. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Tierversuche von JACOBSON und Mitarb. verwiesen, die gefunden haben, dass die Markansprechbarkeit nach jeder vorangegangenen Therapie reduziert ist. Jedenfalls muss in solchen Fällen berücksichtigt werden, dass nicht immer klar zu erkennen ist, ob die Resistenz auf die vorangegangene Therapie oder die Dauer der Krankheit zurückzuführen ist, da meist lange Anamnese und ausgiebige Vorbehandlung bei denselben Patienten gefunden werden.

#### B) Todesursachen und Lebenserwartung.

Wenn man bedenkt, dass es durch die Therapie zu einer, wenn auch jeweils nur verschieden langen Rückdrängung der Krankheit kommt, die innerhalb der Remissionsphase bis zum völligen Verschwinden jeglicher Polycythämiesymptome gehen kann, erhebt sich die Frage, ob daraus eine verlängerte

Lebenserwartung folgt. Es soll im Folgenden der Versuch gemacht werden, zu beweisen, dass sich durch die Verbreitung der Radiophosphorthherapie die Todesursachen der Patienten geändert haben und damit ihre Lebenserwartung verlängert wurde.

Aus früheren Statistiken über die Todesursachen bei Polycythaemie kann man im wesentlichen zwei grosse Hauptgruppen herauslesen:

- 1) Die weitaus grössere Gruppe der Patienten stirbt an irgendwelchen interkurrenten Erkrankungen, und hier wieder sind es vorwiegend die intravasalen Komplikationen, wie Thrombosen und haemorrhagische Diathesen, die sich an den verschiedensten Körperstellen manifestieren können.
- 2) Bei einer anderen Gruppe von Patienten kommt es im Verlauf der Krankheit zur Leukämie, die dann die terminale Phase der Krankheit darstellt.

Diese beiden grossen Gruppen verteilen sich nun unterschiedlich auf die Länge der Krankheit. So behaupten STROEBEL, HALL und PEASE, dass 80% der Patienten in den ersten 10 Jahren nach der Diagnosestellung sterben und zwar liegen die Gefässkomplikationen als Todesursache vorwiegend in der ersten Hälfte dieser Zeit, während das Erscheinen der Leukämie in der zweiten Hälfte beobachtet wird. Ebenfalls findet TINNEY<sub>2</sub> einen sehr hohen Prozentsatz an Leukämie bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 10 Jahren (62%), bei einer Überlebenszeit von mehr als 15 Jahren steigt der Prozentsatz auf 80 an. Ähnlich verhält es sich mit den leukämischen Reaktionen, die STROEBEL, HALL und PEASE bei einer Krankheitsdauer von weniger als 10 Jahren in 40% der Fälle beobachtet, während bei einer Dauer über 10 Jahren der Prozentsatz auf 70,5 ansteigt. Es kann also gesagt werden, dass je älter der Patient ist und je länger seine Krankheit besteht, umso grösser seine "endogene Chance" ist, eine Leukämie zu bekommen. Die Todesfälle durch Gefässkomplikationen verteilen sich wie folgt auf Thrombosen und Haemorrhagien: Vor der Einführung der Radiophosphorbehandlung fanden STROEBEL, HALL und PEASE für die Zahl der an Gefässkomplikationen gestorbenen insgesamt 56,3%. Diesen Angaben liegen 32 Todesfälle zu Grunde, die im Verlauf einer Aderlass-, Röntgen- oder Phenylhydrazintherapie aufgetreten sind. Das Verhältnis der Thrombosen zu den Haemorrhagien war hierbei deutlich zu Gunsten der ersteren verschoben. Im Gegensatz dazu stehen die Feststellungen von VIDEBAECK, der in 30% der Fälle Haemorrhagien, in 20% Thrombosen als Todesursachen fand.

Bei der Radiophosphorbehandlung liegen diese Verhältnisse anders. Entsprechend der Abnahme der thrombotischen Prozesse vermindert sich die Zahl der Todesfälle an Gefässkomplikationen. Im Gegensatz zu 56,3% vor der P<sub>32</sub>-Therapie beobachten STROEBEL, HALL und PEASE nur noch in weniger als einem Drittel der Fälle Gefässkomplikationen als Todesursache. LAWRENCE<sub>1</sub> findet unter 21 Todesfällen nur bei 4 Patienten Thrombosen als Todesursache. WISEMANN und Mitarb., die die Todesursachen in 6 amerikanischen Kliniken zusammenstellten, fanden unter 40 Todesfällen 7 infolge Thrombose.

Gegenüber dieser Gruppe von Todesursachen beträgt der Prozentsatz der

an Leukämie gestorbenen Patienten etwa 20% (MINOT und BUCKMAN; TISCHENDORF und HERZOG; LAWRENCE, BERLIN und HUFF) unter Patienten, die nicht mit Radiophosphor behandelt wurden. Bei Patienten, die sowohl ohne  $P_{32}$  als auch ohne Röntgenstrahlen behandelt wurden, beträgt der Prozentsatz der Leukämien nach JACOBSON und SMITH 10%.

Bei der Gegenüberstellung von solchen Zahlenangaben ist zu bedenken, dass die Diagnose einer Leukämie im Anschluss an Polycythaemie vielfach nicht leicht zu stellen ist, da auch eine echte lymphatische oder myeloische Leukämie unter dem Bild einer Polycythaemie mit lymphatischen oder leukämischen Reaktionen verlaufen kann (BACKER und LAWRENCE; BETHARD, BLOCK und ROBSON; OLMER, MONGES und BOYER). Letztere Autoren sprechen geradezu von 3 Möglichkeiten der Vergesellschaftung von Polycythaemie und Leukämie:

- 1) Polycythaemie mit nachfolgender Leukämie, die sich nach Jahren an einer Zunahme der Milzgrösse und Depression der Erythrocyten zeigt.
- 2) Formen die von vornherein eine deutliche Mischung von Polycythaemie und Leukämie aufweisen.
- 3) Polycythaemie im Verlauf einer myeloischen Leukämie.

Im einzelnen ergeben sich für die Todesursachen an Leukämie nach Radiophosphorthherapie folgende Verhältnisse:

(LAWRENCE<sub>1</sub> beobachtet durchschnittlich in 4% der Fälle Leukämie und kommt damit zu dem Schluss, dass nach der Anwendung von  $P_{32}$  die Leukämiefälle nicht angewachsen sind. STROEBEL, HALL und FEASE finden in 3% der Fälle Leukämie, im Gegensatz zu etwa 12% vor der Radiophosphorbehandlung. VIDEBAECK erwähnt unter 76 Toten nur 2 Leukämien. DAMASHEK beobachtet unter 170 Fällen in 4 Fällen Leukämie. REINHARD<sub>2</sub> hat in 7-jähriger Beobachtungszeit nur 2 terminale Leukämien sehen können. HEMPELMANN und Mitarb. beobachten unter 30 Fällen eine Leukämie. HALL<sub>1</sub> sieht unter 124 Patienten nur 4 akute Leukämien in einem Zeitraum von 5 Jahren. DOAN und Mitarb. konnten bei 6-jähriger Beobachtungszeit von 30 behandelten Fällen keine Leukämieentstehung feststellen. Aus alledem geht hervor, dass es bei der Radiophosphorthherapie zu einer Abnahme der Leukäriefrequenz kommt, zumindest aber kein Ansteigen zu bemerken ist.

Durch die Verminderung der haematologischen Komplikationen infolge der Radiophosphorthherapie ist das Maximum der Todesfälle auf die zweite Hälfte der Krankheit verlegt worden. Es ist erklärlich, dass die Lebenserwartung der Patienten durch diesen Umstand eine Veränderung erfahren muss. Bei Patienten, die nach den früher üblichen Methoden behandelt wurden, betrug die durchschnittliche Lebensdauer vom Beginn der Krankheit an etwa 6-8 Jahre (VIDEBAECK). Dem gegenüber finden LAWRENCE, BERLIN und HUFF bei 201 Patienten nach Radiophosphorbehandlung eine durchschnittliche Lebenserwartung von 13,2 Jahren. ERP<sub>2</sub> gibt diese Zeit mit 10-15 Jahren an. Das bedeutet eine Verlängerung der Krankheit auf das Doppelte der bisher üblichen Dauer. Es ist bemerkenswert, dass nach VIDEBAECK

die Lebensaussichten der männlichen Patienten nur halb so günstig sind, wie die der weiblichen. Die Patienten erreichen im allgemeinen ein Durchschnittsalter von 67 Jahren (LAWRENCE<sub>1</sub>). Dies entspricht einer fast normalen Lebenserwartung, die mit der von Pernicioso- und Diabeteskranken vergleichbar ist (LAWRENCE<sub>1</sub>; ODENTHAL<sub>2</sub>). LAWRENCE<sub>1</sub> gibt hierfür folgende Verhältnisse an:

Durchschnittsalter zu Beginn der Krankheit

bei Diabetikern 50,4 Jahre, Tod im Alter von 64,5 Jahren.

bei Perniciosakranken 57,0 Jahre, Tod im Alter von 67,1 Jahren.

bei Polycythaemikern 50,7 Jahre, Tod im Alter von 67,0 Jahren.

### TEIL III.

#### Komplikationen und Nebenwirkungen.

Bei den Komplikationen, die meist in einer direkten Abhängigkeit von der Menge der applizierten Phosphordosis stehen, handelt es sich um vermeidbare Ereignisse im Gegensatz zu den Nebenwirkungen, die eine unvermeidbare Folge der Strahleneinwirkung auf das Gewebe, insbesondere die parenchymatösen Organe, darstellen.

Eine besondere Stellung unter den Komplikationen nimmt die Leukämie ein. Aus der im vorangehenden Teil beschriebenen Abnahme der absoluten Zahlen der Leukämiefälle seit der Radiophosphorthherapie und bei Berücksichtigung der Hypothese, dass es sich bei der Leukämie um einen der möglichen natürlichen Ausgänge des Leidens handelt, darf geschlossen werden, dass in dem Vorkommen der Leukämie keine Komplikation speziell der Radiophosphorthherapie zu sehen ist. Die Leukämie verdient nur deshalb unter den Komplikationen Erwähnung zu finden, weil der Ausgang in akute Leukämie, im Gegensatz zu den vorher beobachteten chronischen Verlaufsformen, während der Radiophosphorthherapie häufiger beobachtet wird (WISEMANN und Mitarb.; SCHWARTZ und EHRLICH; HALL, WATKINS, HARGREVES und GIFFIN; VIDEBAECK; TINNEY<sub>2</sub>). Wenn man bedenkt, dass vor der Strahlenära überhaupt nur drei Fälle mit Übergang der Polycythaemie in akute Leukämie bekannt gewesen sind (BJERKELUND) und dass auch nach Röntgenbehandlung akute Leukämie beschrieben wurde (HANSEN-PRUSS, u.a.), muss man dieses Vorkommnis eindeutig der Strahlentherapie zuschreiben. LAWRENCE, BERLIN und HUFF beobachten unter 11 Patienten mit Leukämie nach Polycythaemie folgende Verteilung: 6 gingen in eine akute Leukämie über, 2 in eine subakute Leukämie, und 3 blieben unverändert. WISEMANN und Mitarb. beobachten an einer grossen Zahl von Patienten amerikanischer Kliniken unter den Leukämiefällen nur akute Formen (in 33% der Todesfälle, d.h. von 40 Todesfällen unter 453 Patienten starben 12 an akuter Leukämie). STROEBEL, HALL und PEASE konstatieren in einer Behandlungsserie unter 13 Fällen von haematologischen Komplikationen 4 Patienten, die an einer fulminanten akuten Leukämie starben. Keiner dieser Patienten erhielt mehr als

14 mC P<sub>32</sub>. HALL, WATKINS, HARGREAVES und GIFFIN berichten in einem Fall von einer akuten Leukämie nach einer Remission von 13 Monaten mit vorangegangener Injektion von 7 mC P<sub>32</sub>. HALL<sub>1,2</sub> findet bei 6 Toten unter 124 Fällen in 4 Fällen akute Leukämie nach Radiophosphor, während er diesen Ausgang nach eigenen Beobachtungen an Patienten, die nach anderen Methoden behandelt wurden, nicht feststellen konnte.

Die angeführten Beobachtungen der verschiedenen Autoren bezüglich des Anwachsens der Todesfälle von akuter Leukämie nach der Radiophosphorbehandlung, finden ihre Bestätigung in einer ausführlicher literarischen Arbeit von SCHWARTZ und EHRLICH. Diese Autoren kommen nach einer kritischen Zusammenstellung und Auswahl der in der Literatur dargestellten Fälle über Ausgang der Polycythaemie in eine Leukämie zu dem interessanten Ergebnis, dass von 83 Fällen nur 30 Fälle mit genauen und ausreichenden Angaben bei der Auswertung Verwendung finden können. Von diesen 30 Patienten haben 25 vorher irgendeine Form von Strahlentherapie erhalten. Die restlichen 5 Fälle werden infolge ungenügender Angaben noch auf einen Fall reduziert, in dem es also ohne jegliche Strahlentherapie zur Leukämie gekommen ist.

Wenn auch der Verdacht nahe liegt, dass der Ausgang des Leidens in Leukämie der Strahlentherapie zuzuschreiben ist, was SCHWARTZ und EHRLICH sogar beweisen wollen, so muss doch berücksichtigt werden, dass die Strahlentherapie schon seit etwa 10 Jahren nach der erstmaligen Beschreibung der Krankheit angewendet wird (KÖTTERS) und eine klare Aussage über den Ausgang nicht strahlenbehandelter Fälle so gut wie unmöglich ist. Somit können die Ergebnisse über die Leukämifrequenz nach Radiophosphorthherapie nur mit den nach anderen Methoden einschliesslich Röntgenbestrahlung erhaltenen, verglichen werden, wenn sie nicht Gegenstand reiner Spekulationen bleiben sollen! Unter dieser Einschränkung findet man den zitierten Angaben zufolge, dass nach Radiophosphorthherapie kein häufigeres Vorkommen, eher eine Abnahme zu verzeichnen ist. Diese Behauptung wird gestützt durch die Feststellung, dass man bei der Radiophosphorbehandlung durchschnittlich mit 1/4 der Strahlenenergie der Röntgenganzbestrahlung auskommt (HORST)! Ein weiteres Argument ergibt sich aus folgender Überlegung: (SCHWARTZ und EHRLICH haben an Hand von 20 Beispielen nachweisen können, dass die Zeitspanne vom Beginn der Behandlung bis zur Leukämieentstehung bei der Radiophosphorbehandlung eindeutig verkürzt ist, etwa um 1/3. Obwohl sich also offenbar die Leukämie früher und schneller entwickelt, kommt es dennoch nicht zu einer deutlichen Zunahme der Leukämiefrequenz, wie an sich zu erwarten wäre, da doch die Lebenserwartung der Patienten verlängert ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich bei der akuten Leukämie um eine durch die Radiophosphorbehandlung beeinflusste, schnellere Verlaufsform einer vermutlich durch die Krankheit selbst bedingten Komplikation handelt.

Die am häufigsten beschriebenen Komplikationen bestehen in Anaemie, Thrombopenie und Leukopenie, also in einer zu starken Depression der Blutwerte (DOAN und Mitarb.; HORST und SAUER; ODENTHAL<sub>4</sub>; PABST, MARX und CRAMER; FRIEDEL und STORAASLI). Der Prozentsatz dieser haematologischen Komplikationen wird von STROEBEL und Mitarb. mit etwa 12% angegeben.

Ausser der individuell sehr unterschiedlichen Reaktion auf  $P_{32}$  sind hierfür vor allem zwei Ursachen zu nennen: Erstens zu hohe Dosierung, zweitens unterschiedlich starke Hyperplasie in den drei blutbildenden Systemen. Besonders aus letzterem Grund wird man in manchen Fällen, um überhaupt einen Erfolg zu erhalten, gewisse Komplikationen mit in Kauf nehmen müssen. Dies gilt beispielsweise für solche Fälle mit deutlicher Hyperplasie im erythropoetischen System, bei normalen oder gar unternormalen Thrombocyten- oder Leukocytenwerten. Wenn auch jeweils die Phosphorabsorption und damit die Wirkung in den am stärksten hyperaktiven Geweben am grössten ist, so werden doch in jedem Fall die anderen Blutzellsysteme im Knochenmark von der Strahlung mitbetroffen.

Im allgemeinen treten die haematologischen Komplikationen nach der Radiophosphorbehandlung in verschieden starken Graden und verschiedener Häufigkeit auf. So findet HALL<sub>1</sub> an der MAYO-Klinik bei 124 Fällen in 29% der Fälle Leukopenie, in 22% Thrombopenie und 16% Anaemie, im Gegensatz zu WISEMANN und Mitarb. die Anaemie am häufigsten beobachten (in 69% Erythrocyten unter 4 Mill.).

Von dem qualitativen und zeitlichen Ausmass dieser Komplikationen mögen einige Beispiele eine Vorstellung geben: HALL, WATKINS, HARGREVES und GIFFIN berichten von einer Anaemie in 5 Fällen bei durchschnittlichen Werten von 3,4 Mill. Erythrocyten, 9,8g Haemoglobin, die sich 2 Monate nach der letzten Radiophosphorgabe einstellte und über 2 Jahre anhielt. HEMPELMANN berichtet von Anaemie über 18 Monate nach der letzten  $P_{32}$ -Injektion. Bei GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> liegen die Haemoglobinwerte der Anaemien bei 60%. Gelegentlich werden auch Anaemien von hypo- und aplastischem Charakter beschrieben (VANOTTI<sub>1</sub>; STROEBEL, HALL und PEASE). In einem Fall bei STROEBEL trat diese Komplikation sogar nach 5 mC  $P_{32}$  auf, erstreckte sich über eine Dauer von 4 Monaten; zwischenzeitlich mussten Bluttransfusionen gegeben werden. Er berichtet weiter einen Todesfall an aplastischer Anaemie. REINHARD<sub>1</sub> findet eine Anaemie 3 Monate nach  $P_{32}$ , die über ein Jahr bestand, nach einer Dosis von 13 mC  $P_{32}$ , die er ausdrücklich als zu hoch bezeichnete.

Leukopenien können eine untere Grenze von 2 200 sogar noch unterschreiten. Nach REINHARD und Mitarb. werden sogar Werte unter 950/cmm Blut beobachtet! WISEMANN und Mitarb. beschreiben keinen Fall unter 2 500. In 10% ihrer Fälle kommt es zu einer Reduktion der Leukocytenwerte unter 4 000. HALL, HARGREVES, WATKINS und GIFFIN beobachten Leukopenie von 2 200 - 4 300 schon etwa 2 Wochen nach der Radiophosphorgabe, allerdings

nur für die kurze Dauer von einigen Wochen. Von HORST und SAUER werden für den Zeitpunkt des Auftretens der Leukopenie 3 - 5 Wochen nach der letzten Phosphorgabe angegeben. Sie beobachteten in einem Fall einen Leukocytensturz auf 1 800 Zellen.

Obwohl Anaemie und Leukopenie nicht selten vorkommen und sogar über eine beträchtliche Zeit hin anhalten können, kommt es doch fast ausnahmslos zu einer Spontanerholung dieser übermässigen Zelldepressionen. So wird von den meisten Autoren gute Prognose und passagere Natur dieser bei den Komplikationen angegeben. GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub> haben während dieses Tiefstandes der Zellwerte Knochenmarksuntersuchungen durchgeführt und fanden quantitative Markinsuffizienz ohne qualitative Veränderungen und ohne eindeutig karyokinetische Störungen.

Eine grössere Bedeutung kommt der Gruppe der Thrombopenien zu, da sie nicht selten zu sehr gefährlichen klinisch-manifesten Komplikationen führen. So werden Thrombocytendepressionen unter 100 000, ja sogar unter 30 000 beschrieben (WISEMANN und Mitarb.; HALL, WATKINS, HARGREAVES und GIFFIN; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>2</sub>; REINHARD und Mitarb.).

Im Zusammenhang damit finden sich in vielen dieser Fälle klinische Zeichen der Thrombopenie in Form von manifesten petechialen Blutungen, meist an den unteren Extremitäten oder Nasenbluten (HALL, WATKINS, HARGREAVES und GIFFIN; FRIEDEL und STORAASLI; PABST, MARX und CRAMER; ANDREWS; REINHARD und Mitarb.). Auch hier wieder kann das Auftreten solcher thrombopenischer Blutungen schon etwa nach 3 - 6 Wochen beobachtet werden. ANDREWS hat während einer Thrombopenie mit manifesten Blutungen stark verlängerte Blutungszeit gefunden (mehr als 20 Minuten), das Rumpel-Leede'sche Zeichen war stark positiv. Bei diesem hartnäckigen Fall von 3 - 4 wöchentlicher Dauer dieser Erscheinungen fiel im Sternalmark ein eigenartig morphologischer Wechsel am Megakaryocytenapparat auf. Die Zellen waren extrem verschieden und schwer zu identifizieren. Das Cytoplasma schien zerbrechlich, die Zellkerne waren vakuolig aufgelockert, wohingegen andere Verdichtungen zeigten. Es fanden sich manchmal 2 - 3 Kerne in einer Zelle. Nach 4 Monaten waren diese Zeichen jedoch kaum noch anzutreffen, obwohl noch eine Thrombopenie von 55 000 Zellen/cmm Blut bestand. Die Blutungszeit war auf 5,5 Min. gefallen. ANDREWS macht bei diesem Fall mit besonderem Nachdruck darauf aufmerksam, dass es nicht immer zu einer Spontanerholung der Zytopenien kommt. In diesem Fall bestand schon vor der Behandlung eine durch Röntgenstrahlen herbeigeführte Depression der Thrombocyten und gerade hierin liegt wohl in den meisten Fällen die Ursache solcher Komplikationen.

Neben den klinisch-manifesten Blutungen muss auch mit klinisch-latenten haemorrhagischen Diathesen gerechnet werden. PABST, MARX und CRAMER machen an Hand einiger Beispiele besonders darauf aufmerksam. Sie finden unter 17 Patienten innerhalb der Remissionsphase eine mani-

festen und 3 klinisch eben noch latente haemorrhagische Diathesen. Im ersten Fall wurde die haemorrhagische Diathese 6 Monate nach Therapiebeginn, nach insgesamt 6 mC  $P_{32}$  manifest und es kam zu Nasen-, Zahnfleisch- und Nierenbluten. Die Thrombopenie betrug 46 000. Die Blutgerinnungszeit war auf 18 Minuten verlängert. Eine deutliche Thrombopenie fand sich ebenfalls in den 3 Fällen klinisch-latenter haemorrhagischer Diathesen. Hier machten sich nach 4 - 7 Monaten die ersten Anzeichen bemerkbar. Die Nativblutgerinnung war in 2 Fällen deutlich verlängert, in einem Fall normal.

Die Bedeutung dieser latenten haemorrhagischen Diathesen wird noch unterstrichen durch die Möglichkeit des Auftretens hartnäckiger Blutungen nach Operationen oder bei etwa bestehendem Magenulkus. DAMASHEK findet Blutungen auf Traumen und bei Operationen. Im Fall einer Uterusexstirpation konnte er Blutungen während der Operation und postoperative Haematome durch ausgiebigen Aderlass von 1000 ccm und nachfolgende Frischbluttransfusion verhindern. Auch ERF<sub>4</sub> und LAWRENCE beschreiben Ulkusblutungen.

Die Nebenwirkungen, die durch die Radiophosphorthherapie entstehen, umfassen fast ausnahmslos Strahlenveränderungen an den verschiedenen Organen. Unmittelbar aus der Injektion resultierende Nebenwirkungen oder lokale Reizerscheinungen sind nicht bekannt. Der Strahlenkater, der früher nach Röntgenbehandlung fast immer eintrat, wird im Laufe der Radiophosphorthherapie nur sehr selten beobachtet, nach STROEBEL, HALL und PEASE ist er in der MAYO-Klinik unbekannt. ODENTHAL<sub>3</sub> findet doch hin und wieder Klagen der Patienten über ziehenden Schmerz vorwiegend im Ober- und Unterschenkel, auch Allgemeinbeschwerden ähnlich dem Röntgenkater werden von ihm beschrieben. Bei einer Frau sei es zeitweilig zu vermehrtem Haarausfall gekommen.

Als eine Nebenwirkung auf das leukopoetische System ist das Auftreten von toxischgranulierten Leukocyten zu werten, das mit zu den am frühesten sichtbaren Reaktionen auf  $P_{32}$  gehört (ODENTHAL<sub>3</sub>; GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub>).

Sehr naheliegend ist die Möglichkeit der Auslösung malignen Wachstums durch die Strahlentherapie mit Radiophosphor. Die tumorauslösende Wirkung von radioaktiver Strahlung ist im Tierversuch u.a. von HENSHAW, SNIDER und RILEY; KOLETZKY, BONTE und FRIEDEL bewiesen worden. Dabei werden Tumore der bindegewebigen und epithelialen Reihe beobachtet beobachtet, bei einzeitiger Dosierung in 47%, bei höherer und fraktionierter Dosierung in 27%. Es wird aber festgestellt, dass die bei diesen Versuchen verwendete Dosis das 20-fache üblicher therapeutischer Dosen betrug (BONSE). Übereinstimmend damit macht auch ELLINGER darauf aufmerksam, dass bei  $P_{32}$  die Gefahr maligner Entartung besteht, wenn zu

hohe Dosen jenseits der Sicherheitsgrenze verwendet werden. Nach den bis heute vorliegenden Berichten dürfte jedoch mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass es im Gefolge der Radiophosphorthherapie zum Auftreten von malignen Tumoren kommt (WISEMANN und Mitarb.; HILLER und JAKOB).

Es ist schon seit langem bekannt, dass die Keimdrüsen des Menschen gegenüber ionisierenden Strahlen sehr labil sind und leicht geschädigt werden können (PLATT; LORENZ). Durch Tierexperimente konnten diese Beobachtungen bestätigt werden. So ist es nicht verwunderlich, dass derartige Feststellungen auch nach Radiophosphorbehandlung vorliegen. Sehr häufig wird bei Männern Azoospermie beobachtet (ODENTHAL<sub>3</sub>; HORST und SAUER; HEILMEYER<sub>2</sub>). GOLDECK, GROTH und HORST<sub>1</sub> haben diese Feststellung durch Spermiogeneseuntersuchungen an der Albinoratte bestätigt. Übereinstimmend findet man Reversibilität dieser Veränderungen. HEILMEYER<sub>2</sub> gibt die Dauer der Spermaunbeweglichkeit mit 6 Monaten an. Eine Beeinträchtigung der Geschlechtsfunktion der Frau tritt, wenn überhaupt, so doch nur vorübergehend auf. Dafür sprechen die Beobachtungen vom Auftreten einer Schwangerschaft während der Radiophosphorthherapie (ERF<sub>2</sub>; STROEBEL, HALL und PEASE; siehe auch den im nachfolgenden beschriebenen Fall aus der Medizinischen-Universitäts-Poliklinik Mainz). STROEBEL berichtet von dem Eintreten einer Schwangerschaft in 2 Fällen. Beide Patientinnen im Alter von 25 bzw. 30 Jahren bekamen insgesamt zwischen 4,6 und 16,4 mC P<sub>32</sub> und wurden in einer vollbefriedigend verlaufenden Remissionsphase von 2 Jahren schwanger. Schädigungen der Kinder konnten nicht nachgewiesen werden.

Bezüglich des Auftretens von genetischen Strahleneffekten in den folgenden Generationen glaubt LAWRENCE<sub>1</sub>, dass solche nicht zu befürchten seien, da die Dosen extrem niedrig liegen und vor allem die meisten Patienten nicht mehr im zeugungsfähigen Alter sind.

Im allgemeinen werden an den parenchymatösen Organen keine Nebenwirkungen beobachtet, die nicht von harmloser Natur sind und nicht reversiblen Charakter haben. Nach ODENTHAL<sub>3</sub>; HEILMEYER<sub>2</sub> kommt es in den ersten Tagen nach P<sub>32</sub> wiederholt zu gesteigerter Urobilinogen- und Eiweissausscheidung im Urin, ebenso werden vermehrt Leukocyten und Erythrocyten im Sediment gefunden. Durch spätere Nachkontrollen konnten diese Veränderungen jedoch nicht mehr bestätigt werden. Andere Autoren finden diese pathologischen Urinveränderungen nicht bestätigt (HORST und SAUER).

Es mögen in diesem Zusammenhang die nachdenklich stimmenden histologischen Studien von PLATT an verstorbenen Patienten, die Radiophosphor erhalten hatten, genannt sein. Er stellte neben Schädigungen des Hodens, Ovariums und der Nebennieren Nierenveränderungen fest, die denen einer akuten Nephritis weitgehend ähnelten. Solche Veränderungen konnten bei 15 von insgesamt 63 obduzierten Patienten nachgewiesen werden (bei HILLER und JAKOB).

Bedeutung kommt der Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut zu, die meist als Nebenfund ohne Folgeerscheinungen konstatiert wird (WASSERMANN; STROEBEL, HALL und PEASE; ACHENBACH). VIDEBAECK findet bei der Polycythaemie Erscheinungen der Gicht in ungefähr 10% der Fälle. Nach den Feststellungen von HICKLING ist die Gicht bei der reinen Polycythaemie ein seltenes Ereignis, die Blutharnsäurewerte sind gewöhnlich normal. Findet sich hingegen deutliche myeloische Metaplasie mit Polycythaemie vergesellschaftet, so sieht man nicht selten Gichtanfälle bei Erhöhung des Blutharnsäurespiegels. Aus einer Übersicht von HICKLING geht hervor, dass TINNEY unter 168 Fällen 8 x Gicht beobachtet, vorzugsweise bei Männern, VIDEBAECK unter 125 Fällen 11 mal. Auch WOLFERS macht auf die Notwendigkeit vorsichtiger Medikation aufmerksam, bei Vorhandensein von Reaktionen, die auf eine Gicht hindeuten. MUGLER und GRAPPE berichten von einem Fall, bei dem die vorher schon erhöhten Harnsäurewerte nach insgesamt  $2 \times 2 \text{ mC P}_{32}$  innerhalb von 2 Monaten auf 18,3 mg% anstiegen, wodurch schliesslich ein typischer Gichtanfall ausgelöst wurde.

Nach diesem Überblick über Komplikationen und Nebenwirkungen nach der Radiophosphorthherapie gelangt man zu dem Ergebnis, dass ernstere Komplikationen nur in den seltensten Fällen beobachtet werden. Sie können durch vorsichtige Dosierung, unter besonderer Berücksichtigung der Blutwerte, vermieden werden. Meist sind die beschriebenen Komplikationen harmloser und passagerer Natur. Eine Sonderstellung nehmen die komplizierenden Leukämien ein. Dieser terminale Ausgang des Leidens wurde vor der Radiophosphorthherapie beobachtet und hat offenbar durch sie eine Abnahme erfahren. Da angenommen wird, dass es sich hierbei um einen natürlichen Ausgang des Leidens handelt, kann von einer therapiebedingten Komplikation nicht gesprochen werden, mit der Einschränkung, dass für ein Umschlagen der Leukämie in die akute Verlaufsform die Radiophosphorthherapie verantwortlich zu machen ist.

Gewisse Nebenwirkungen werden bei der Radiophosphorthherapie beobachtet. Sie sind im allgemeinen bedeutungslos und werden meist nur kurze Zeit nach der Injektion beobachtet. Wenn eine Strahlenschädigung des Erbgutes nach der Strahlenbehandlung auch nicht für Fälle von Polycythaemie beschrieben ist, so muss doch die Möglichkeit der Genschädigung in Erwägung gezogen werden. Ein endgültiges Resultat darüber kann erst nach Ablauf einer ausreichend langen Beobachtungszeit erwartet werden.

#### IV. KAPITEL.

-----

#### TEIL I.

#### Kasuistik.

In diesem Teil werden die Krankengeschichten von 7 an der Medi-

zinischen-Universitäts-Poliklinik Mainz behandelten Fälle von Polycythaemia vera wiedergegeben und deren Beeinflussung durch die Radiophosphorthherapie tabellarisch aufgezeigt.

Pat. I (Kr.bl. 357/53)

Schw., C., 62 Jahre, weiblich, Gew. 59,5 Kg.

Anamnese: Seit 1946 Beschwerden wie Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerzen. 1948 sei Polycythaemie festgestellt worden. Es wurden Röntgentiefenbestrahlungen durchgeführt, jedoch ohne wesentliche Besserung. 1950 Verschlechterung der Beschwerden (gerötete Augen, Ohrensausen, heftige Kopfschmerzen, Schwindelanfälle).

Befund: (bei Aufnahme am 13.7.1953)

Haut und sichtbare Schleimhäute dunkelrot verfärbt, typische facies polycythaemica. Herz linksverbreitert, aortenkonfiguriert. EKG o.B., RR 180/100 mm Hg. Leber und Lunge o.B., Milz nicht sicher vergrößert, Blutwerte siehe Tabl. I.

Verlauf: Innerhalb 3 Wochen wurden 3 Aderlässe von je 400 ccm durchgeführt zur Linderung der subjektiven Beschwerden. Die Blutwerte blieben jedoch unverändert. Auf eine intravenöse Injektion von 5 mC  $P_{32}$ , das in 10 ccm aqua dest. gelöst war, trat im Laufe der nachfolgenden 2 Monate subjektive Besserung ein, ohne dass dabei eine objektive Beeinflussung zu sehen war. Die Blutwerte lagen immer noch über der Norm. Die Pat. kam am 19.10.1953 erneut zur Aufnahme, es wurde eine zweite Dosis von 4 mC  $P_{32}$  in 5 ccm aqua dest. gelöst i.v. verabreicht, ohne vorherigen Aderlass. Daraufhin kam es im Verlauf der nächsten 2 Monate zu einer deutlichen Depression der Blutwerte. (Ery. 3,9 Mill., Hb 75%, Leuko 4 400). Nach laufenden Blutbildkontrollen durch den Hausarzt blieb die Pat. für fast 2 Jahre beschwerdefrei, kam erst am 11.4.1956 zur Wiederaufnahme mit folgenden Beschwerden: Seit einem halben Jahr habe sie wieder Flimmern vor den Augen, Hitzewallungen, depressive Zustände und Blutandrang zum Kopf. Objektiv waren deutliche Zeichen einer Polycythaemie feststellbar, es bestanden leicht angestiegene Blutwerte (Ery 5,2 Mill., Retik. 10 o/oo, Leuko 12 000). Die Thrombocyten waren auf 146 000 gesunken. Ein Aderlass brachte Erleichterung ohne die Blutwerte zu beeinflussen.

Tabelle I

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie                       |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|--------------------------------|
| 4. 7.53  | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 400 ccm               |
| 21. 7.53 | 6,64 | 136 | -      | -        | -      | -     | Aderlass 400 ccm               |
| 25. 7.53 | 7,05 | 138 | -      | -        | -      | -     |                                |
| 29. 7.53 | 6,89 | 137 | 9200   | 344500   | 8      | 67,9  | Aderlass 400 ccm 5 mC $P_{32}$ |
| 31. 7.53 | 6,99 | 139 | -      | -        | -      | -     |                                |
| 12. 8.53 | 5,1  | 126 | -      | -        | -      | -     |                                |

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie             |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|----------------------|
| 25. 8.53 | 6,2  | 138 | -      | -        | -      | -     |                      |
| 9. 9.53  | 5,6  | 126 | -      | -        | -      | -     |                      |
| 23. 9.53 | 5,7  | 127 | -      | -        | -      | -     |                      |
| 20.10.53 | 5,53 | 112 | 6900   | 215700   | 4      | 43,9  |                      |
| 21.10.53 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | 4 mC P <sub>32</sub> |
| 3.11.53  | 5,5  | 96  | 5800   | -        | -      | -     |                      |
| 19.11.53 | 4,6  | 83  | 6000   | -        | -      | -     |                      |
| 4.12.53  | 4,0  | 78  | 4600   | -        | -      | -     |                      |
| 22.12.53 | 3,9  | 75  | 4400   | -        | -      | -     |                      |
| 26. 2.54 | 4,2  | 80  | 4400   | -        | -      | -     |                      |
| 4. 6.54  | 4,3  | 80  | 6000   | -        | -      | -     |                      |
| 20. 7.54 | 4,2  | 77  | 5000   | -        | -      | -     |                      |
| 29.10.54 | 4,3  | 84  | 5800   | -        | -      | -     |                      |
| 10.12.54 | 4,1  | 80  | 6400   | -        | -      | -     |                      |
| 15. 3.55 | 4,3  | 83  | 6600   | -        | -      | -     |                      |
| 5. 7.55  | 4,8  | 88  | 6200   | -        | -      | -     |                      |
| 26. 9.55 | 4,6  | 87  | 8800   | -        | -      | -     |                      |
| 17. 2.56 | 5,1  | 100 | 8000   | -        | -      | -     |                      |
| 13. 3.56 | 5,4  | 96  | 7600   | -        | -      | -     |                      |
| 26. 3.56 | 5,1  | 102 | 9600   | -        | -      | -     |                      |
| 12. 4.56 | 5,2  | 102 | 12000  | 146000   | 10     | 54,4  |                      |
| 14. 4.56 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 320 ccm     |
| 17. 4.56 | 5,2  | 104 | 12500  | 380880   | 2      | -     |                      |

Pat.II (Kr.bl. 237/53)

En., A.; 31 Jahre, weiblich, Gew. 69,4 Kg.

Anamnese: Die Pat. sei nie ernstlich krank gewesen. Mit 19 Jahren Thyreotoxikose, Herzklopfen und Gewichtsabnahme. Bestrahlung habe Besserung gebracht. Seit 1952 gerötete Augen, gelegentlich tränend, öfters Kopfschmerzen. Es sei Vermehrung der roten Blutkörperchen festgestellt worden.

Befund: (bei Aufnahme am 27.4.1953)

Injizierte Konjunktivalgefäße, weicher Gaumen hochrot. Herz o.B., RR 155/110 mm Hg. Das Röntgenbild der Lunge zeigt vermehrte Gefäßzeichnung. Leber und Milz nicht vergrößert. Handinnenflächen hochrot und feucht. Blutwerte siehe Tab.II.

Verlauf: Auf Grund der stark erhöhten Werte im peripheren Blut wurde ein initialer Aderlass von 600 ccm durchgeführt. Bei ambulanter Wiedervorstellung nach einer Woche war das Allgemeinbefinden gebessert, Gesichtsröte und konjunktivale Injektionen waren zurückgegangen. Nach einem weiteren Aderlass von 500 ccm kam die Pat. am 15.6.53 zur Wiederaufnahme. Sie gab an, seit 2 Wochen in zunehmendem Masse Kopfschmerzen zu haben,

es bestehe wieder auffallende Gesichtsröte. Die Blutwerte waren im ganzen leicht gesunken. Nach einem Aderlass von 500 ccm fühlte sich die Pat. symptomatisch erleichtert. Auf eine i.v. Injektion von 4 mC  $P_{32}$  mit vorangehendem Aderlass von 300 ccm, der subjektiv gut vertragen wurde, waren bei der Entlassung die Blutwerte noch unverändert. Es bestanden weiterhin Kopfschmerzen. Nach einem erneuten Aderlass von 500 ccm besserte sich im Laufe der folgenden 3 Monate die Beschwerden deutlich, das Hautkolorit war nahezu normalisiert, Kopfschmerzen bestanden nur noch gelegentlich. Auf eine weitere i.v. Injektion von 2 mC  $P_{32}$  blieben die Blutwerte für die nächsten 2 Jahre in normalen Grenzen. Es kam zu einer leichten Erythrocytendepression auf Werte um 4 Mill. Der Hb-Gehalt sank auf minimal 77%, während die Leukocyten nach vorübergehendem Anstieg auf 12 000, die untere Grenze der Norm nicht unterschritten. Die Retikulocyten stiegen vorübergehend auf 36 o/oo an. Im Verlauf dieser Remissionsphase kam es bei der Pat. zu einer Schwangerschaft, die ausser zu geringen Beinödemen zu keinerlei Beschwerden führte. Der Blutdruck lag um 140/80 mm Hg. Nach der Geburt eines gut entwickelten Kindes von 4000g im Juli 1954, kam es 3 Wochen danach zu einer starken Nachblutung, wobei die Erythrocyten bis auf 3,4 Mill sanken. Die Periode war in den folgenden Monaten auffallend schwach, aber regelmässig. Die Pat. fühlte sich wohl und klagte nur noch gelegentlich über Kopfschmerzen. Im August 1955 fanden sich bei der Pat. wieder injizierte Konjunktivalgefässe, die Blutwerte waren wieder deutlich angestiegen, weshalb erneut nach Aderlass von 400 ccm 5 mC  $P_{32}$  injiziert wurden, nach 3 Monaten weitere 2 mC  $P_{32}$ . Die Behandlung wurde gut vertragen, die Pat. fühlte sich bald danach wohl, die Blutwerte lagen wieder im Bereich der Norm (Ery. 4,8 Mill., Hb 92%, Leuko. 6,300, Thrombo. 201 600, Retik. 3 o/oo).

Tabelle II

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie                       |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|--------------------------------|
| 27. 4.53 | 8,34 | 128 | 12400  | -        | -      | 71,4  |                                |
| 28. 4.53 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 600 ccm               |
| 5. 5.53  | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 500 ccm               |
| 15. 6.53 | 6,33 | 124 | 8200   | 386100   | -      | 63,2  | Aderlass 500 ccm               |
| 18. 6.53 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 320 ccm 4 mC $P_{32}$ |
| 19. 6.53 | 6,20 | 120 | 7100   | 316200   | 2      | -     |                                |
| 25. 6.53 | 6,52 | 121 | 12300  | -        | -      | -     |                                |
| 2. 7.53  | 7,33 | 128 | 11900  | -        | -      | -     |                                |
| 13. 7.53 | 7,28 | 124 | 9100   | 211000   | -      | -     |                                |
| 27. 7.53 | 7,59 | 140 | 7100   | -        | -      | -     | Aderlass 500 ccm               |
| 12. 8.53 | 5,95 | 109 | 4400   | 190400   | 9      | 57,0  |                                |
| 26. 8.53 | 6,50 | 114 | 7500   | -        | -      | -     |                                |
| 21.10.53 | 5,40 | 108 | 8100   | -        | -      | 46,4  | 2 mC $P_{32}$                  |
| 10.12.53 | 4,87 | 94  | 8800   | 219200   | 2      | -     |                                |

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie                              |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|---------------------------------------|
| 18. 5.54 | 4,02 | 79  | 12000  | 136700   | 10     | -     |                                       |
| 24. 6.54 | 4,13 | 81  | 10300  | 123900   | 36     | -     |                                       |
| 8. 7.54  | 3,40 | -   | -      | -        | -      | -     |                                       |
| 19. 7.54 | 4,65 | 87  | 9700   | 655650   | 8      | -     |                                       |
| 2.11.54  | 4,68 | 77  | 5300   | 266760   | -      | -     |                                       |
| 11. 1.55 | 6,06 | 110 | 9100   | -        | -      | -     |                                       |
| 14. 2.55 | 5,04 | 96  | 5200   | 419900   | 5      | -     |                                       |
| 1. 3.55  | 6,23 | 110 | 8500   | 193130   | 7      | -     |                                       |
| 14. 4.55 | 5,00 | 96  | 5200   | -        | -      | -     |                                       |
| 6. 6.55  | 6,09 | 112 | -      | -        | -      | -     |                                       |
| 11. 8.55 | 6,85 | 118 | -      | -        | -      | 37,6  |                                       |
| 26. 8.55 | 7,66 | 124 | -      | -        | -      | -     | Aderlass 400 ccm 5 mC P <sub>32</sub> |
| 27. 9.55 | 7,00 | 114 | -      | -        | -      | -     |                                       |
| 20.10.55 | 6,52 | 120 | -      | -        | -      | -     |                                       |
| 4.11.55  | 5,49 | 100 | 10200  | -        | -      | -     | 2 mC P <sub>32</sub>                  |
| 6.12.55  | 4,80 | 92  | 6300   | 210600   | 3      | -     |                                       |
| 4. 5.56  | 4,92 | 96  | -      | -        | -      | -     |                                       |

Pat. III (Kr. bl. 55/54)

Kr., F., 64 Jahre, männlich, Gew. 83,6 Kg.

Anamnese: Der Pat. kam im März 1949 erstmalig in Behandlung. Er klagte über Schwindel und stärkeres Schwitzen. Bei gutem Allgemeinzustand und Ernährungszustand, normalem Herz- und Lungenbefund, fanden sich gerötete Haut und Schleimhäute. Milz und Leber waren nicht vergrößert. RR 190/100 mm Hg. Bei Wiedervorstellung im Mai 1951 wurde wegen der erhöhten Blutwerte (Ery. 6,3 Mill., Hb 121%) ein Aderlass von 350 ccm durchgeführt. Der Pat. klagte zunehmend über Druckschmerz im Kopf und nadelstichartige Schmerzen in Nacken- und Scheitelgegend und über gelegentliches Augen-tränen, sowie über kalte Füße.

Befund: (bei Aufnahme am 3.3.1953)

Hochgradige Gesichtsröte bei geringer Cyanose, verstärkte Durchblutung der Rachen- und Mundschleimhaut. An den inneren Organen, Herz, Lunge, Leber und Milz fanden sich bei der Untersuchung keine auffälligen Ver-änderungen. RR 210/120 mm Hg. Blutwerte siehe Tab. III.

Verlauf: Auf 2 Aderlässe von je 500 ccm gingen die Beschwerden weit-gehend zurück, ohne dass aber das Blutbild dadurch beeinflusst wurde. Nachdem bis vor 3 Wochen allgemeines Wohlbefinden bestanden habe, klagt der Patient bei der stationären Wiederaufnahme am 22.9.53 über Schmer-zen in Wade und Fußsohle beim Gehen und über Atemnot bei körperlicher Anstrengung. Der Befund ergab: Bläulichrote Gesichtsverfärbung, Lippen-cyanose, Dyspnoe, Mundschleimhaut und Konjunktiven stark gerötet. Tho-raxorgane wie am 3.3.53. Milztumor 2 Querfinger unter dem Rippenrand

tastbar. Bei tastbaren Fusspulsen bestand livide Verfärbung beider Unterschenkel bis zur Wade, ohne Zeichen eines Ulcus cruris. (Diagnose: Claudicatio intermittens). RR 200/120 mm Hg. Blutwerte siehe Tab.III. Zwei Aderlässe von je 400 und 250 ccm und eine i.v.Injektion von 5 mC P<sub>32</sub> beantwortete der Patient kurz danach mit subjektivem Wohlbefinden. Die Beschwerden beim Gehen sind auffallend zurückgegangen. Es wurde erneut ein Aderlass von 150 ccm mit nachfolgender Injektion von 4 mC P<sub>32</sub> durchgeführt. Zwei Monate danach waren die Blutwerte nur sehr geringgradig abgefallen, bei deutlicher Besserung der Claudicatio intermittens.

Tabelle III

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie                              |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|---------------------------------------|
| 16. 5.51 | 6,30 | 121 | 8600   | 170000   | -      | -     | Aderlass 350 ccm                      |
| 24. 2.53 | 5,98 | 120 | 5800   | -        | -      | -     |                                       |
| 3. 3.53  | 6,04 | -   | -      | 157000   | -      | -     | Aderlass 500 ccm                      |
| 5. 3.53  | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 500 ccm                      |
| 28. 8.53 | 6,30 | 124 | 9900   | -        | -      | -     |                                       |
| 22. 9.53 | 6,70 | 135 | 9400   | 315400   | 13     | 59,4  | Aderlass 400 ccm                      |
| 24. 9.53 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 250 ccm 5 mC P <sub>32</sub> |
| 10.12.53 | 6,24 | 120 | 11100  | 205900   | 14     | 54,2  |                                       |
| 20. 1.54 | 5,67 | 114 | 7200   | 266700   | -      | 57,1  | Aderlass 150 ccm 4 mC P <sub>32</sub> |
| 12. 2.54 | 5,90 | 122 | 8600   | 215600   | 13     | 57,6  |                                       |
| 17. 3.54 | 5,37 | 105 | -      | -        | -      | -     |                                       |

Pat.IV (Kr.bl. 2018/56)

Dr., W., 59 Jahre, weiblich, Gew. 61,4 Kg.

Anamnese: Die Pat. wurde im Januar 1953 erstmals in einem auswärtigen Krankenhaus wegen Polycythaemie behandelt. Folgende Daten sind dem dortigen Krankenblatt zu entnehmen:

Anamnese: 1945 sei erstmals eine Blutdruckerhöhung festgestellt worden, Blutungen nach Zahnextraktion. Vermehrung der roten Blutkörperchen bestehe seit 1952.

Jetzt: Übelkeit, Brechreiz, Schläfrigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen.

Befund: Starke Rötung des Gesichtes, des Halses, der Hände und des Rachenringes. RR 210/130 mm Hg. Leber fraglich, Milz deutlich tastbar. Ophthalmologisch: Fundus hypertonicus mit sklerotischen Gefäßveränderungen. Blutbild: Ery.5,4 Mill., Hb 109%, Leuko.10100.

Verlauf: Im Laufe eines Jahres stiegen die Blutwerte auf: Ery.7,3 Mill. Hb 123%, Leuko.4300 (15.1.1953). Auf 4 Injektionen verteilt wurde 2,8 mC P<sub>32</sub> gegeben. Nach 3 Monaten sanken daraufhin die Blutwerte ab (Ery. 5,9 Mill., Hb 118%, am 13.5.1954). Nach einem Jahr waren die Blutwerte erneut angestiegen (Ery.7,74 Mill., Hb 140%, Leuko. 6900, am 12.7.1955), trotzdem bestand subjektives Wohlbefinden, was auf die Einhaltung einer Waerlandtkost zurückgeführt wird.

Die Pat. kam dann im Juni 1956 in unsere Behandlung. Sie klagte über

Kopfschmerzen, Schmerzen im Rücken, an den Beinen und Armen und über Heiss hunger.

Befund: (bei Aufnahme am 21.6.1956)

Schlanke Pat. in ausreichendem Allgemeinzustand und Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute bläulichrot verfärbt. Während die Lunge keine Besonderheiten zeigte, fand sich am Herzen über allen Ostien ein leises Systolicum, Leber und Milz waren nicht vergrössert, RR 240/180 mm Hg. Die Blutwerte lagen extrem hoch (Ery. 8,97 Mill., Hb 145, Leuko. 17900, Thrombo. 161460, Retik. 7 o/oo). Es wurden Blutvolumenwerte bestimmt, die auf doppelte Werte gegenüber der Norm angestiegen waren: Gesamtblutvolumen 9994 ccm, Plasmavolumen 3244 ccm, Erythrocytenvolumen 6247 ccm.

Verlauf: Nach einem Aderlass von 500 ccm wurden 10 mC P<sub>32</sub> i.v. injiziert, nach wenigen Tagen wurden weitere 10 mC P<sub>32</sub>, zusätzlich 5 mC Au 198 gegeben. Bei der Blutbildkontrolle nach wenigen Tagen war lediglich ein Anstieg der Leukocyten auf 11300 festzustellen. Knapp 2 Wochen nach der Entlassung bemerkte die Patientin am ganzen Körper, besonders an den Beinen rote Punkte, die sich von Tag zu Tag vermehrten. Es habe sich Zahnfleisch- und gelegentlich Nasenbluten gezeigt. Am 31.7.1956 kommt die Patientin mit ausgedehnten Haemorrhagien und multiplen petechialen Blutungen am ganzen Körper, vorwiegend im Bereich der unteren Extremitäten zur Wiederaufnahme. Das Blutbild zeigt hochgradige Thrombopenie von 7800 Zellen/cmm Blut, eine Leukopenie von 2100, während die Erythrocyten mit 7,89 Mill. gegenüber früher noch nicht wesentlich abgesunken waren. Die Blutungszeit betrug über 15 Minuten, eine Retraktion war nach 3 Stunden noch nicht feststellbar. Der Knochenmarksausstrich (Sternalpunktat) liess eine deutliche Verminderung der roten und weissen Zellen, bei gleichzeitiger Vermehrung der lymphoiden und plasmocytären Retikulumzellen erkennen, so dass sich das Bild einer Panmyelopathie ergab, die wohl auf Überdosierung von P<sub>32</sub> zurückzuführen ist. Unter der Behandlung mit Decortin und Austauschtransfusionen trat nur allmählich eine Besserung des bedrohlichen Zustandes ein. Nach einem Absinken der Leukocyten auf 700/cmm Blut erfolgte ein langsamer Anstieg auf 2700/cmm, gleichzeitig nahmen auch die Thrombocyten im peripheren Blut wieder zu und hielten sich um 20000. Im weissen Blutbild herrschte noch immer die Lymphocytose vor. Die Erythrocyten sanken hingegen auf 6,67 Mill. ab. Der seit Jahren erhöhte Blutdruck sank auf 145/105 mm Hg, was wohl auf ein Absinken des erhöhten Blutvolumens zurückzuführen ist. Die Blut-senkung stieg von 0/1 auf 3/4 an. Das Vorhandensein von toxisch granu-lierten neutrophilen Leukocyten konnte wiederholt bestätigt werden.

Tabelle IV

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie         |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|------------------|
| 21. 6.56 | 8,97 | 145 | 17900  | 161460   | 7      | -     |                  |
| 26. 6.56 | -    | -   | -      | -        | -      | 72,5  | Aderlass 500 ccm |

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie                                       |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|------------------------------------------------|
| 27. 6.56 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | 10 mC P <sub>32</sub>                          |
| 28. 6.56 | 6,70 | 116 | -      | -        | -      | -     |                                                |
| 29. 6.56 | 7,06 | 116 | -      | -        | -      | 68,5  |                                                |
| 30. 6.56 | 9,60 | 120 | -      | -        | -      | -     | 10 mC P <sub>32</sub> , 5 mC Au <sub>198</sub> |
| 1. 7.56  | 9,70 | 135 | 5200   | -        | -      | -     |                                                |
| 3. 7.56  | 9,49 | 125 | 11300  | 200000   | 8      | -     |                                                |
| 4. 7.56  | 8,70 | 125 | -      | -        | -      | -     |                                                |
| 31. 7.56 | 7,89 | 125 | 2100   | 7890     | 1      | -     |                                                |
| 2. 8.56  | 7,77 | 128 | 1800   | 7770     | 1      | -     | Aderlass 300 ccm<br>Bluttransfus. 320 ccm      |
| 3. 8.56  | 7,24 | 123 | 1700   | 14480    | 1      | -     | Aderlass 350 ccm<br>Bluttransfus. 500 ccm      |
| 4. 8.56  | 6,52 | 112 | 1500   | 19560    | 1      | -     |                                                |
| 5. 8.56  | 7,58 | 114 | 1800   | 15160    | 3      | -     |                                                |
| 6. 8.56  | 7,38 | 110 | 700    | 14760    | Ø      | -     | Aderlass 250 ccm<br>Bluttransfus. 270 ccm      |
| 7. 8.56  | 6,41 | 108 | 1500   | 12820    | 3      | -     |                                                |
| 8. 8.56  | 6,29 | 106 | 1000   | 6290     | 1      | -     | Aderlass 500 ccm<br>Bluttransfus. 500 ccm      |
| 9. 8.56  | 5,90 | 100 | 1800   | 11800    | 3      | -     |                                                |
| 10. 8.56 | 6,54 | 102 | 1300   | 6540     | 2      | -     | Aderlass 320 ccm<br>Bluttransfus. 500 ccm      |
| 13. 8.56 | 6,10 | 102 | 1400   | 24400    | 4      | -     |                                                |
| 16. 8.56 | 6,67 | 102 | 2700   | 20010    | 1      | -     |                                                |

Pat. V (Kr.bl. 2437/55)

Re., H., 51 Jahre, männlich, Gew. 74,1 Kg.

Anamnese: Pat. sei früher nie ernstlich krank gewesen. 1935 erstmals Magenbeschwerden. 1943 Ulcus duodeni. Im letzten Jahr (1954) wieder stärkere Schmerzen im Magenbereich, nachdem zwischendurch Schmerzfreiheit nur bei Diät vorhanden war. Frischzellentherapie im März 1954. Rückfall 1955, seitdem Magenschmerzen, deshalb Klinikeneinweisung.

Befund: (bei Aufnahme am 25.7.1955)

Schlanker Patient in gutem Allgemeinzustand und Ernährungszustand. Gesicht gerötet, Thoraxorgane o.B. RÖ.: An narbig deformiertem und geschrumpftem Bulbus duodeni kein Anhalt für frisches Ulcus. RR 130/85 mm Hg. Erythrocyten- und Haemoglobinwerte gegenüber normalen Leukocytenwerten deutlich erhöht, ebenfalls der Haematokritwert, Blutwerte siehe Tab. V.

Verlauf: Auch eine i.v. Injektion von 5 mC P<sub>32</sub>, die der Patient gut vertragen hat, fanden sich bei einer Nachuntersuchung 3 Monate später keine wesentlichen Änderungen des Blutbildes. Es bestand subjektives Wohlbefinden. Eine 2. Gabe von 5 mC P<sub>32</sub> wurde angeschlossen, 4 Monate nach der

Erstinjektion. Der Pat. klagte erneut über Magenbeschwerden und Kopfschmerzen. Nach weiteren 2 Monaten waren Beschwerden und Blutbild nur unwesentlich gebessert.

Tabelle V

| Datum   | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik | Hkrt. | Therapie             |
|---------|------|-----|--------|----------|-------|-------|----------------------|
| 25.7.55 | 6,58 | 120 | 5100   | -        | -     | 63,2  |                      |
| 15.9.55 | -    | -   | -      | -        | -     | -     | 5 mC P <sub>32</sub> |
| 3.1.56  | 6,41 | 130 | 6800   | 64100    | 6     | 62,0  |                      |
| 26.1.56 | -    | -   | -      | -        | -     | -     | 5 mC P <sub>32</sub> |
| 9.3.56  | 6,05 | 104 | -      | 107800   | 3     | -     |                      |

Pat. VI (Kr.bl. 384/54)

We., P., 70 Jahre, männlich, Gew. 82 Kg.

Anamnese: Der Pat. sei früher immer gesund gewesen. Seit etwa 8 Jahren bestehe zunehmende Rötung des Kopfes und der Augen, Schwindel und Übelkeit. Im Verlauf der letzten Jahre wurde zweimal eine Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen durchgeführt.

Befund: (bei Aufnahme am 5.8.1954)

Pat. in gutem Allgemeinzustand und Ernährungszustand. Haut und Konjunktiven bläulichrot verfärbt. Lunge und Herz o.B., RR 175/100 mm Hg. Leber am Rippenbogen, Milz 2 Querfinger unterhalb des Rippenrandes tastbar. Gliedmassen in ihren distalen Abschnitten bläulichrot verfärbt. Blutwerte deutlich ernährt (Ery. 8,03 Mill., Hb 156%, Leuko. 17000, Thrombo. 328000). Blutwerte siehe Tabelle VI.

Verlauf: Nach 2 aufeinanderfolgenden Aderlässen von insgesamt 1150 ccm wurden 5 mC P<sub>32</sub> i.v. verabreicht. Knapp 2 Monate später, nach weiterem Aderlass von 600 ccm, bestanden keine Beschwerden mehr, trotzdem Augen und Gesicht unverändert gerötet waren. Auf zwei weitere Aderlässe von 970 ccm und 2 mC P<sub>32</sub> folgte subjektive Besserung, das typische polycythaemische Aussehen bestand weiter. Es wurden weiterhin Aderlässe durchgeführt, ohne dass das Blutbild beeinflusst werden konnte, die Beschwerden nahmen zu, weshalb 4 mC P<sub>32</sub> gegeben wurden. Nach deutlichem Abfall der Blutwerte (Ery. 4,5 Mill., Hb 92%, Leuko. 4000) konnte eine Remission über ein knappes Jahr erzielt werden. Von Dezember 1955 ab wurde der Pat. im Abstand von etwa 2 Monaten, nach jeweils dazwischenliegendem Aderlass von durchschnittlich 500 ccm, mit je 5 mC P<sub>32</sub> (insgesamt 20 mC) behandelt, ohne dass damit jedoch eine wesentliche Beeinflussung der Blutwerte erzielt werden konnte. Das Allgemeinbefinden des Pat. war schlecht, zeitweise wenig gebessert.

Tabelle VI

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Ketik. | Hkrt. | Therapie         |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|------------------|
| 5. 8.54  | 8,03 | 155 | 9300   | 152570   | -      | -     |                  |
| 19. 8.54 | 8,07 | 156 | 17000  | 328000   | -      | 78,2  | Aderlass 650 ccm |

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie         |                      |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|------------------|----------------------|
| 20. 8.54 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 500 ccm | 5 mC P <sub>32</sub> |
| 14. 9.54 | 7,28 | 140 | 15500  | 109200   | -      | 76,5  | Aderlass 600 ccm |                      |
| 5.10.54  | 7,35 | 132 | 4600   | 206400   | -      | 71,3  | Aderlass 500 ccm |                      |
| 22.10.54 | 6,92 | 130 | 17700  | 251600   | 1      | 73,8  | Aderlass 470 ccm | 2 mC P <sub>32</sub> |
| 19.11.54 | 6,70 | 125 | 11300  | -        | -      | 70,0  | Aderlass 500 ccm |                      |
| 17.12.54 | 6,70 | 127 | 6300   | -        | -      | 70,4  | Aderlass 450 ccm |                      |
| 27. 1.55 | 7,44 | 140 | 15300  | 406400   | -      | 68,0  |                  |                      |
| 28. 1.55 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 550 ccm | 4 mC P <sub>32</sub> |
| 2. 5.55  | 4,50 | 92  | 4000   | -        | -      | -     |                  |                      |
| 11. 8.55 | 5,00 | 100 | 6500   | -        | -      | -     |                  |                      |
| 4.11.55  | 8,22 | 159 | 6300   | -        | -      | -     |                  |                      |
| 18.11.55 | 7,36 | 130 | 9200   | -        | -      | -     |                  |                      |
| 2.12.55  | 7,83 | 148 | 16400  | -        | -      | -     | Aderlass 460 ccm | 5 mC F <sub>33</sub> |
| 26. 1.56 | 7,57 | 130 | 18300  | -        | 9      | -     | Aderlass 510 ccm |                      |
| 11. 2.56 | -    | -   | -      | -        | -      | -     |                  | 5 mC P <sub>32</sub> |
| 5. 4.56  | 7,13 | 126 | 9600   | -        | 12     | -     | Aderlass 500 ccm |                      |
| 20. 4.56 | 6,83 | 125 | 13300  | -        | -      | -     |                  | 5 mC P <sub>32</sub> |
| 20. 6.56 | 7,48 | 135 | 9700   | -        | -      | -     | Aderlass 350 ccm |                      |
| 6. 7.56  | -    | -   | -      | -        | -      | -     |                  | 5 mC P <sub>32</sub> |

Pat. VII (Kr.bl. 1303/56)

Sp., P., 57 Jahre, weiblich, Gew. 67,0 Kg.

Anamnese: Vater sei an Herzasthma gestorben, er habe zu viele rote Blutkörperchen gehabt. Als Schulkind viel Nasenbluten und Kopfschmerzen. Pat. sei wegen Blutarmut und Bleichsucht behandelt worden. Seit 1939 Herzschmerzen mit Engegefühl, Schwindel, Kopfschmerzen und Blutandrang zum Kopf. 1949, 1950, 1951 "schlaganfallähnliche Ereignisse". Danach sei die Patientin gelähmt und besonders auch sprachgelähmt gewesen, die Lähmungen haben sich langsam zurückgebildet. 1951 in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz wegen Polycythaemie behandelt. Aus dortigem Krankenblatt ist folgendes zu entnehmen:

Pat. kommt wegen Beschwerden wie heftige Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Atemnot, Herzschmerzen und Platzangst mit Schweissausbrüchen zur Aufnahme.

Befund: Es findet sich eine hochgradige Plethora an Gesicht und Schleimhäuten, Milz nicht vergrößert. Am Augenhintergrund Zeichen von rotem Hochdruck, RR 205/130 mm Hg. Blutbild: Ery. 10,5 Mill., Hb 130%, Leuko. 6900 (31.5.1951).

Verlauf: Nach einigen Aderlässen, die jeweils nur vorübergehenden Erfolg zeigten, wurden 4 mC P<sub>32</sub> gegeben, worauf sich das Befinden der Patientin und die Zeichen der Polycythaemie deutlich gebessert hatten.

Blutbild: Ery. 5,8 Mill., Hb 104%, Leuko. 6400, Retik. 6 o/oo (18.1.1952). Da sich nach etwa einem halben Jahr die Beschwerden und die Blutwerte wieder verschlechtert hatten (Ery. 6,2 Mill., Hb 115%, Leuko. 7600, Thrombo. 142600, Retik. 19 o/oo, am 3.7.1952), wurde erneut 6 mC P<sub>32</sub> gegeben, gefolgt von einigen Aderlässen. Bei einer Nachkontrolle 1 1/2 Jahre später bestanden bei gutem Allgemeinbefinden annähernd normale Blutwerte: Ery. 4,6 Mill., Hb 92%, Leuko. 5700, Thrombo. 73600, Retik. 28 o/oo (17.2.1954). Es ist bemerkenswert, dass bei der Patientin im Verlauf der Behandlung innerhalb dieser 3 Jahre wiederholte Blutungen beobachtet wurde, besonders auch nach instrumentellen Eingriffen, was wohl darauf zurückgeführt werden kann, dass die Thrombocyten zum Teil auf Werte um 70000 abgesunken waren.

Im Februar 1956 kam es wieder zu einer Verschlimmerung der Beschwerden. Die Pat. klagte erneut über Schwindel, Kopfschmerz und Blutandrang zum Kopf.

Befund: (bei Aufnahme am 30.4.1956)

Bei gutem Allgemeinzustand und Ernährungszustand fand sich eine deutlich rötlich verfärbte Haut. Über der Lunge war ein leicht verschärftes Exspirium zu hören, Herz aortenkonfiguriert, Leber nicht vergrößert, Milz am Rippenrand eben tastbar. Die neurologische Untersuchung ergab eine psychische Alteration der Pat., die apoplektiformen Insulte seien wohl als psychogen zu werten. Blutwerte siehe Tab. VII.

Verlauf: Im Verlauf der Behandlung wurden auch die Blutvolumenverhältnisse bestimmt. Es fand sich ein Gesamtblutvolumen von 6458 ccm, Plasmaplasma-volumen von 2777 ccm und ein Erythrocytenvolumen von 3681 ccm, der Blutdruck lag um 200/105 mm Hg. Nach einem Aderlass von 300 ccm erhielt der Pat. 2 Wochen später 5 mC P<sub>32</sub>, im Laufe der folgenden Tage stiegen die Blutwerte auffallend stark an (Ery. 8,4 Mill., Hb 120%), während die subjektiven Beschwerden sich rasch besserten.

Tabelle VII

| Datum    | Ery. | Hb  | Leuko. | Thrombo. | Retik. | Hkrt. | Therapie             |
|----------|------|-----|--------|----------|--------|-------|----------------------|
| 30. 4.56 | 6,06 | 115 | 5700   | 284820   | 0      | 65,3  |                      |
| 4. 5.56  | -    | -   | -      | -        | -      | -     | Aderlass 300 ccm     |
| 8. 5.56  | 6,20 | 117 | 6100   | 162240   | 7      | -     |                      |
| 11. 5.56 | 6,70 | 116 | 8300   | -        | -      | -     |                      |
| 15. 5.56 | 5,94 | 111 | 7200   | -        | -      | -     |                      |
| 17. 5.56 | -    | -   | -      | -        | -      | -     | 5 mC P <sub>32</sub> |
| 18. 5.56 | 8,10 | 120 | -      | -        | -      | -     |                      |
| 21. 5.56 | 8,40 | 120 | 6000   | 227420   | 7      | -     |                      |
| 24. 5.56 | 7,74 | 120 | -      | -        | -      | -     |                      |

Tabellenerklärung:

Die Angaben der Erythrocyten (Ery.) (in Millionen) sind wie die der Leuko- und Thrombocyten auf das Einheitsvolumen (cmm) bezogen. Haemoglobingehalt (Hb) und Haematokritwert (Hkrt.) sind in %, die Retikuloeyten in o/oo angegeben.

## TEIL II.

### Epikrise.

Es wurden die Ergebnisse der Radiophosphorbehandlung von sieben an der Medizinischen-Universitäts-Poliklinik Mainz behandelten Polycythaemiaepatienten wiedergegeben. In 2 Fällen (Pat. I und II) liegt eine Beobachtungszeit bis zu 3 Jahren vor. Pat. IV und VII sind erst seit einigen Monaten in Behandlung. Da sie in auswärtigen Krankenhäusern vorher schon mit  $P_{32}$  behandelt worden sind, wurden aus den dortigen Krankenblättern die wichtigsten Daten und Behandlungsergebnisse beigelegt. Pat. III konnte nur über ein Jahr beobachtet werden, da er bis heute nicht mehr zur Nachuntersuchung gekommen ist. Die Behandlungsergebnisse bei den restlichen Patienten (Pat. V und VI) wurden über 1-2 Jahre verfolgt.

Bei der Mehrzahl der Patienten lag eine Anamnese im Sinne einer Polycythaemia rubra vera vor, die in einem Fall bis zu 8 Jahren zurückreichte. Die Diagnose wurde aus dem peripheren Blutbild, der Anamnese und dem klinischen Befund gestellt. Bei 2 Pat. (Pat. IV und VII) wurden zusätzlich Untersuchungen über die Blutmenge durchgeführt, wobei bei einem Pat. annähernd doppelte Werte erhalten wurden.

Die Erythrocyten- und Haemoglobinwerte lagen vor der Behandlung durchschnittlich um 6-7 Mill bzw. 120-140%, sie gingen in 3 Fällen (II, IV, VI) über 8 Mill. hinaus, bzw. über 140%. Die Leukocytenwerte waren in allen Fällen deutlich angestiegen, lagen bei einigen Patienten sogar weit über 10000. Mässige Erhöhung der Thrombocytenwerte wurde in 4 Fällen vor der Behandlung gefunden, bei den restlichen Patienten waren die Werte leicht erniedrigt bis normal. In allen Fällen lag eine Erhöhung des Haematokritwertes auf durchschnittlich 68% vor, was auf ein deutlich angewachsenes Erythrocytengesamtvolumen schliessen lässt. Die Radiophosphorbehandlung wurde bei jedem Patienten in Kombination mit Aderlässen durchgeführt. Durch diese Blutentziehung konnte lediglich eine Besserung der subjektiven Beschwerden erreicht werden, die Blutwerte zeigten nur kurzdauernd unwesentliche Schwankungen.

Der radioaktive Phosphor wurde einzeitig intravenös injiziert, in Dosen von 2-10 mC, durchschnittlich 5 mC. Dabei entstanden weder lokale Reizerscheinungen noch Beschwerden allgemeiner Art.

Die Patienten spürten meist schon kurz danach subjektive Erleichterung. demgegenüber trat die Depression der Blutwerte erst nach einigen Monaten deutlich in Erscheinung. Nicht selten kam es nach der Injektion zu einem vorübergehenden aber deutlichen Anstieg der Erythrocyten-, Haemoglobin- und Leukocytenwerte, meist ohne Zunahme von Beschwerden (Pat. II, IV, VI, VII). Danach folgte eine kontinuierliche Abnahme der Blutzellen, die in 3 Fällen sogar über normale Werte hinausging (Pat. I, II, und IV). Dies zeigte sich besonders deutlich an den Erythrocytenwerten, die bei Pat. I und II bis auf 3,4 bzw. 3,9 Mill. fielen. Trotzdem war hier das

Behandlungsergebnis am besten, so dass es bei Pat. I zu einer Remission von nahezu 3 Jahren kam, die bis heute eine Reinjektion von Radiophosphor nicht erforderlich machte. Bei Pat. II dauerte die Remission 2 Jahre. Bei beiden Patienten war auf eine Erstinjektion von 5 bzw. 4 mC  $P_{32}$  kein Erfolg an den Blutwerten sichtbar, weshalb nach etwa 3 Monaten eine Zweitinjektion von 4 bzw. 2 mC  $P_{32}$  vorgenommen wurde, die von den Blutzellen mit einer deutlichen und ausreichenden Abnahme beantwortet wurde.

Pat. VI wurde im Verlauf von knapp 2 Jahren insgesamt 7 mal mit  $P_{32}$  behandelt (insgesamt 31 mC  $P_{32}$ ). Der Behandlungserfolg war nicht zufriedenstellend. Es kam nur zu einer vorübergehenden Remission von etwa einem halben Jahr. Bei dem 70-jährigen Patienten fand sich eine Polycythaemianamnese von 8 Jahren, es bestanden ein Milztumor sowie deutliche Zeichen von Hyperplasie im leuko- und thrombopoetischen System. Ausserdem war der Patient bereits mit Röntgenstrahlen vorbehandelt, wodurch es wohl in diesem Fall zu einer Strahlenresistenz gekommen ist.

Zu besonderen Zwischenfällen nach der Radiophosphorbehandlung kam es nur in einem einzigen Fall (Pat. IV). Hier stellten sich etwa 3 Wochen nach der Behandlung deutliche Zeichen einer klinisch manifesten Haemorrhagie ein. Die Patientin kam in bedrohlichem Zustand zur Klinikaufnahme mit den Zeichen einer Panmyelopathie. Durch 5-malige energische Austauschtransfusionen und Decortinmedikation konnte der schwere Zustand beherrscht werden. Bei der Entlassung nach 17 Tagen waren die klinischen Zeichen der Haemorrhagie wesentlich gebessert, die Leukocyten und Thrombocyten zeigten bei leicht erhöhten Erythrocytenwerten eine geringe Tendenz zur Erholung.

Eine Beurteilung der Behandlungsauswirkung bei Pat. VII kann zur Zeit noch nicht gegeben werden, da der Beobachtungszeitraum noch zu kurz ist.

Die Auswirkungen der Therapie auf bestehende Kreislaufige Komplikationen waren in einem Fall besonders günstig (Pat. III). Ein 64-jähriger Patient mit deutlichem Hypertonus (Blutdruck 210/120 mm Hg) und Beschwerden im Sinne einer Claudicatio intermittens zeigte nach der Behandlung auffallende Besserung. Dies stand in einem gewissen Gegensatz zu den noch nicht überzeugend gebesserten Blutwerten.

Bei einer Patientin (Pat. II) kam es im Verlauf der ausgedehnten Remissionsphase zu einer komplikationslos verlaufenden Schwangerschaft mit Geburt eines gesunden Kindes.

### TEIL III.

#### Zusammenfassende Schlussbetrachtungen und Auswertung der Radiophosphortherapie.

In vorliegender Arbeit werden die Ergebnisse der Radiophosphorbehandlung bei Polycythaemia vera wiedergegeben. Dabei wurden die über diese

Behandlungsmethode zur Verfügung stehenden Veröffentlichungen der deutschen und ausländischen Fachliteratur zusammengestellt und besprochen.

Nach einer einleitenden Besprechung des Krankheitsbildes und einer Übersicht über die bisher gebräuchlichen und teilweise heute noch üblichen Behandlungsmethoden werden zunächst die Grundlagen der Radiophosphorwirkung beschrieben. Sie bestehen einmal in der besonders günstigen Verteilung des strahlenden Materials innerhalb des Organismus, zum anderen in den Eigenschaften der Strahlerwirkung auf die Zellen des blutbildenden Systems. Es kommt bei der Polycythaemie bei parenteraler oder oraler Verabreichung zu einer annähernd selektiven Anreicherung des Radiophosphors in den hyperaktiven Markgebieten des Polycythaemikers. Durch die Strahlung werden die stark proliferierenden zytoplasmatischen Vorstufen in ihrem Mitoseablauf gestört und gehemmt. Infolge der kurzen Reichweite der Strahlung von nur wenigen Millimetern wird das umgebende Gewebe weitgehend einer Mitbeeinträchtigung durch die Strahlung entzogen. Die günstige Halbwertszeit des Radiophosphors erhöht infolge protrahierter Strahlenwirkung die Chance, möglichst viele Zellen in ihrer strahlenempfindlichen Phase des Mitosezyklus zu treffen. Infolge begrenzter Strahlenwirkung des  $P_{32}$  und gleichen chemischen Verhaltens wie das des inaktiven Phosphors entstehen nach der Einverleibung des strahlenden Materials keine unerwünschten chemischen oder physikalischen Wirkungen.

Der radioaktive Phosphor wird als gelöstes Phosphat auf parenteralem Wege in den Organismus gebracht. Die orale Applikation, die von wenigen Autoren durchgeführt wurde, hat den Nachteil der ungenauen Kontrolle über den im Körper retinierten Phosphor, infolge des nicht unbeträchtlichen und sehr variablen Verlustes an strahlendem Material durch Exkretion. Die Schwierigkeiten und Vorsichtsmassnahmen beim Einnehmen sind ebenfalls nicht zu übersiehende Nachteile. Aus Gründen der besseren Ausnutzung des radioaktiven Phosphors und der leichteren und ungefährlicheren Handhabung des Präparates durch den Therapeuten darf wohl die parenterale Applikationsweise als die Methode der Wahl angesehen werden.

Die Dosierung des radioaktiven Phosphors muss streng individuell geschehen und bedarf im Hinblick auf drohende Misserfolge und Komplikationen sorgfältigster Überlegungen. Ausser der Kenntnis der Grundlagen der Strahlenwirkungen im Organismus und der Möglichkeiten der Überdosierung, muss zuvor die Diagnose der Polycythaemia vera durch differentialdiagnostische Erwägungen und genaueste klinische Untersuchungen des Patienten gesichert sein. Die Indikation zur Therapie muss nach sorgfältigen Überlegungen gegeben sein. Sekundäre Polyglobulien gelangen nicht zur Behandlung. Das Alter der Patienten spielt insofern eine Rolle, als jugendliche Patienten mit Rücksicht auf mögliche Erbschäden nur in äussersten Fällen, wenn andere Behandlungsmethoden versagen zur Behandlung kommen sollten. Da es sich in weitaus der Mehrzahl der Fälle um

Patienten um das 40. bis 50. Lebensjahr und darüber hinaus handelt, spielt solche Rücksicht jedoch nur selten eine Rolle. Leichte Fälle von Polycythaemie sollte man ebenfalls, solange dies noch möglich ist, nach anderen Methoden behandeln. Zur Indikation können als untere Grenze Erythrocytenzahlen von etwa 6 Mill./cmm Blut angegeben werden. Fälle mit schweren und lebensbedrohlichen Komplikationen, wie besonders Thrombosen, stellen eine absolute Indikation dar. Gleiches gilt für stark erhöhte Thrombocyten- und Leukocytenwerte neben den pathologischen Erythrocytenzahlen.

Bei der Dosierung, die genauestens standardisiertes radioaktives Material voraussetzt, stellt in erster Linie die Schwere der Krankheit, kenntlich an den objektiven Untersuchungsbefunden, besonders den Ergebnissen der Blutuntersuchungen, den Leitpunkt dar. Die subjektiven Beschwerden sind zur Dosisbestimmung ein unsicheres Kriterium. Weitere Berücksichtigung finden Körpergewicht, Länge der Krankheit, Vorbehandlung und Allgemeinzustand. Auf das Körpergewicht umgerechnet ergeben sich danach Dosen von 0,05-0,15 mC  $P_{32}$ /Kg. Die Behandlung wird in der Weise durchgeführt, dass man eine einmalige Dosis, die nach angegebenen Gesichtspunkten an der unteren Grenze der errechneten Dosishöhe veranschlagt wird, verabfolgt, woraufhin zunächst unter häufigeren Blutbildkontrollen etwa 3 Monate abgewartet wird, da sich dann erst die Blutwerte stabilisiert haben. Es ist von besonderer Bedeutung, die Blutgerinnungsverhältnisse vor und während der Therapie genau zu beobachten. Ein Nichtbeachten kann zu überraschenden, unliebsamen und gefährlichen Komplikationen führen, die sich in Blutungen verschiedener Art zeigen. Schon vor der Therapie bestehende erniedrigte Thrombocytenwerte müssen infolgedessen als eine Kontraindikation angesehen werden; sollte dennoch eine Behandlung erwünscht sein, so muss die Dosis sehr vorsichtig veranschlagt werden. Patienten mit Thrombocytenwerten unter 150 000 und Leukocytenwerten unter 3 000 sollten vor der Radiophosphorbehandlung mit einigen Aderlässen behandelt werden, bis die Werte um oder über der Norm liegen. Eine weitere Kontraindikation stellen die therapieresistenten Fälle dar, die zur Remission zu hohe Dosen erforderlich machen und trotzdem nur kurz dauernden Erfolg zeigen. Mindestens jährliche Remissionen können bei richtiger Indikationsstellung und Dosierung erreicht werden.

Die Radiophosphorbehandlung sollte in jedem Fall mit Aderlässen kombiniert werden. Durch zeitlich unterschiedliche Durchführung des Aderlasses kann dessen regenerativer Reiz je nach Lage des Falles zur Erhöhung erniedrigter Thrombocytenwerte oder zur Besserung der Einbautendenz des radioaktiven Phosphors ausgenutzt werden. Letzteres führt zu einer rationelleren Ausbeute des strahlenden Materials und zu geringeren Verlusten. Gleiches wird auch durch eine phosphorarme Ernährung während der Behandlung erreicht. An die Möglichkeit latenter

Sideropenien muss gedacht werden, weshalb die von einigen Autoren empfohlene Kombination mit einer Eisenmangelkost abgelehnt werden muss.

Die Beeinflussung des peripheren Blutbildes durch die Behandlung ist dosisabhängig und durch die Ausgangshöhe der Zellwerte bedingt. Die Depression der Zellen hängt zeitlich gesehen weitgehend von der Lebensdauer der einzelnen Zellgruppen ab. Vielfach kommt es vorübergehend nach der Radiophosphorgabe zu einem mengenmässigen Anstieg der Zellen des peripheren Blutes. Entsprechend dem diskontinuierlichen Verhalten der Blutvolumenverhältnisse muss vermutet werden, dass es durch die Strahlung zu einem Reiz auf die Blutspeicher kommt (initiale Reizphase), deren Entleerungsgrad den anfänglichen Anstieg der Blutwerte bedingen könnte. Danach kommt es im Verlauf von einigen Monaten meist zur weitgehenden Normalisierung der Blutwerte. Sollte das jedoch nach dieser Zeitspanne noch nicht in gewünschtem Masse der Fall sein, so wird frühestens 3 Monate nach der ersten Radiophosphorgabe eine Nachinjektion vorgenommen, deren Dosishöhe gegenüber der Initialdosis niedriger liegt und die infolge des inzwischen erhaltenen Bildes von der Strahlensensibilität des Patienten leichter zu bestimmen ist.

Eine sehr labile Reaktionslage auf die Phosphordosen zeigen die Retikulozytenwerte, jedoch scheinen sie kein absolut sicherer Indikator zur Beurteilung einer ausreichenden Behandlung oder eines drohenden Recidives zu sein, was von einzelnen Autoren behauptet wird.

Im Sternalpunktat werden durch die Behandlung hervorgerufene Veränderungen des Knochenmarkes nicht manifest. Genauere Befunde lässt nur die Durchführung einer Knochenmarksbiopsie zu. Ausser in Fällen leukämischer Marktransformation haben derartige Untersuchungen keinen für die Therapie praktischen Wert.

Eine Abnahme des Gesamtblutvolumens wird in den meisten Fällen beobachtet. Mitunter kommt es zu einer Zunahme des Plasmavolumens. Durch das unterschiedliche Verhalten des Gesamtblutvolumens, Erythrocytenvolumens und Plasmavolumens verliert der Haematokritwert seine diagnostische Bedeutung hinsichtlich der Blutvolumenverhältnisse.

Entsprechend der Normalisierung der Werte des peripheren Blutes erfahren die übrigen klinischen objektiven und subjektiven Symptome ebenfalls eine Besserung. Dabei ist besonders auffallend, dass die subjektive Besserung schon sehr bald nach Beginn der Behandlung eintritt. In den meisten Fällen fühlen sich die Patienten wohl und sind wieder voll arbeitsfähig. Die durch die Krankheit bedingten Komplikationen verschwinden weitgehend, oder erfahren eine Verbesserung. Die Abnahme der thrombotischen Prozesse ist besonders augenfällig. Die Ursachen hierzu sind in den gebesserten kreislaufdynamischen Verhältnissen und in der Norma-

lisierung der Gerinnungsvorgäng zu suchen.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges sind nicht nur die objektiven Untersuchungsbefunde richtungsweisend (im Gegensatz zu den subjektiven), sondern vielmehr auch die Dauer des Therapieerfolges, d.h. die Remissionsdauer. Sie liegt in den meisten Fällen zwischen 1-2 Jahren, kann jedoch um einige Jahre darüber hinausgehen. Remissionen von weniger als einem Jahr sind als unzureichend anzusehen. Im allgemeinen werden nach ein- bis zweimaliger Behandlung die besten Erfolge erzielt, während sich das Ergebnis in Fällen, die höhere Dosen und mehrere Injektionen erfordern, verschlechtert. Es verdient Erwähnung, dass Nahrung, die reich ist an blutbildenden Bestandteilen, wie z.B. Leber oder gar medikamentöse Eisengabe offenbar in manchen Fällen ein vorzeitiges Recidiv entstehen lassen kann.

Da die früher bei der Polycythaemie so häufigen haematologischen Komplikationen stark vermindert werden, wird verständlich, dass auch deren Anteil an den Todesursachen eine bedeutende Verringerung erfährt. Durch den augenscheinlichen Abfall der interkurrenten tödlichen Komplikationen kommt es zu einer auffallenden Verlängerung der Lebenserwartung. Somit erreichen die Patienten ein annähernd normales Lebensalter. Der Ausgang des Leidens in eine terminale Leukämie, der auch schon vor der Radiophosphorära beobachtet wurde, ist durch die  $P_{32}$ -Behandlung nicht häufiger geworden, hat vielmehr eine geringe Abnahme erfahren. Die Wendung der Leukämieentstehung zur akuten Form kann jedoch mit Sicherheit der Strahlenbehandlung zugeschrieben werden.

Die Komplikationen im Verlauf der Radiophosphortherapie bestehen neben der Leukämie vor allem in Anaemie, Thrombopenie und Leukopenie, nicht selten führt die Thrombopenie zu gefährlichen Blutungserscheinungen; latente haemorrhagische Diathesen sind sicher häufiger als sie diagnostiziert werden. Die Prognose dieser Zytopenien kann als durchweg günstig gelten. Sie sind fast ausnahmslos vorübergehender Natur. Da diese Komplikationen dosisabhängig sind, lassen sie sich durch genaue Indikationsstellung und individuelle Abstimmung der Dosis vermeiden.

Im Gegensatz dazu gibt es während der Radiophosphorbehandlung gewisse Nebenwirkungen, die unvermeidbar sind. Sie bestehen in einer vorübergehenden Blockierung der Spermio-genese, in Veränderungen an den Nieren, die sich in passagerer Albuminurie, Erythrurie und Urobilinogenurie äussern. Durch Obduktionsbefunde konnten Nierenveränderungen im Sinne einer akuten Nephritis festgestellt werden. Schliesslich kommt es auch zur Erhöhung des Harnsäurespiegels, anscheinend besonders in Fällen mit gleichzeitiger myeloischer Metaplasie. Bei zur Gicht praedisponierten Patienten kann es dadurch zur Auslösung eines Gichtanfalles kommen.

Der Radiophosphor stellt in der Hand des erfahrenen Arztes bei richtiger Indikationsstellung und sorgfältiger individueller Dosierung ein sehr wirkungsvolles Mittel zur Behandlung der Polycythaemia vera dar, bei dessen Anwendung es in etwa 90% der Fälle zu guten Resultaten kommt. Die Durchführung der Behandlung bleibt der Klinik vorbehalten. Wenn es sich auch nicht um eine ursächliche Therapie im strengen Sinne handelt, so stellt doch die Radiophosphorthherapie, verglichen mit den üblichen anderen Behandlungsmethoden, die wirkungsvollste Beeinflussung der Krankheit mit dem günstigsten Angriffspunkt am Knochenmark dar. Sie bedeutet für den Patienten die angenehmste und aus praktischen Gründen bequemste Behandlungsart. Dank der starken Herabsetzung der durch die Krankheit bedingten Komplikationen wird die Prognose der Patienten ausserordentlich günstig und gerade in diesem Punkt ist wohl der entscheidendste Vorteil gegenüber den anderen therapeutischen Möglichkeiten zu erblicken. Aus all diesen Gründen kann heute mit gutem Recht, in Übereinstimmung mit den amerikanischen Autoren, die Radiophosphorbehandlung bei Polycythaemie als die Therapie der Wahl angesprochen werden.

---

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Duesberg für die liebenswürdige Überlassung des Themas und Übernahme des Referates ergebenst zu danken.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ARBATT, J.D., CHAPLIN, H., DARTE, J.M.M., a. PITNEY, W.R.:  
Treatment of polycythemia vera with radioactive phosphorus.  
Quart. J. Med. N.S., 23, (1954):91  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 153, (1954):207
- ACHENBACH, W.: Atypische Polycythämie, Myelosklerose und Gicht.  
Die Medizinische (1955):807
- ANDREWS, G.A.: Thrombocytopenia purpura complicating radioactive treatment in a patient with polycythemia vera.  
Amer. J. Med. 7, (1949):564
- BACKER, J. de a. LAWRENCE, J.H.: L'association de la leucémie à la polycythémie vraie  
Presse méd., Paris, (1951):461-463  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 142, (1953):303
- BARATH, E. und FULOP, J.  
zit. Hdb. inn. Med. s.o.
- BEICKERT, A.: Schwere Leberschädigung und Agranulocytose nach Urethanbehandlung bei Polycythämie.  
Therap. Gegenw. 89, (1950):375-381
- BEICKERT, A. und JORKE, D.: Die Wirkung von Thiocyanat auf die Polycythämie.  
Klin. Wschr. (1953):686-690
- BERLIN, N.J., LAWRENCE, J.H. a. GARTLAND, J.: Blood volume in polycythemia as determined by  $P_{32}$ -labelled red blood cells.  
Amer. J. Med. 9, (1950):747  
zit. PRENTICE, BERLIN a. LAWRENCE, s.o.
- BERLIN, N.J., LAWRENCE, J.H. a. LEE, H.E.: The life span of the red blood cells in chronic leukemia a polycythemia.  
Science (Lancaster), 114, (1951):385  
zit. LAWRENCE, BERLIN a. HUFF, s.o.
- BETHARD, W.F., BLOCK, M. a. ROBSON, M.: Morphologic and metabolic studies in a case of coexistent chronic lymphatic leukemia a polycythemia with particular reference to unusual iron metabolism.  
J. Laborat. Clin. Med. 40, (1952):779  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 144, (1953):306
- BEUELLI, R.: Betrachtungen über die Pathogenese der Polycythaemia hypertonica.  
zit. Hdb. inn. Med., s.o.
- BJERKELUND, Ch. J.: Polycythemia vera - radioactive phosphorus - acute Leukemia.  
Nord. Med. 48, (1952):1037-1038  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 145, (1953):335
- BLANCO - SOLER, C.: Erfahrungen mit radioaktiven Isotopen.  
Dtsh. med. Wschr. 80, (1955):1172-1175
- BLOCK, M. und BETHARD, W.F.: Bone Marrow Studies in polycythemia.  
J. Clin. Invest. 31, (1952):618
- BOCK, H.E., und GROSS, R.: Über die Urethanbehandlung bei Blutkrankheiten  
Ärztl. Forsch. (1947):369
- BONSE, G.: Probleme der modernen Strahlentherapie im Lichte des neuen amerikanischen Schrifttums.  
Strahlentherapie 85, (1951):623
- BODEN : 6. Int. Kongr. für Radiologie, London 1950  
zit. HORST, W., s.o.
- BROWN, F.A., und GIFFIN, H.Z.: Studies in the vascular changes of polycythemia vera.  
Amer. J. Med. Sc. 171, (1926):157  
zit. PRENTICE, BERLIN a. LAWRENCE
- BULLIARD, H., GRUNDLAND, I. et MOUSSA, A.: Détection du phosphore des phosphatides surrenaliens par le radio-phosphore.  
Compt. rend. Acad. sc. (Paris) 207, (1938):745  
zit. HORST, s.o.
- CONN, W.E., und GREENBERG, D.M.: Studies in mineral metabolism with aid of artificial radioactive isotopes; absorption, distribution and excretion of phosphorus.  
J. Biol. Chem. 123, (1938):185-198  
zit. FRIEDEL and STORAASLI, s.o.
- CRAMER, H. und UNGER, O.: Tumordiagnostik mit  $P_{32}$   
Med. Klin. 46, (1951):393-396
- DAMASHEK, W.: Physiopathology and course of polycythemia vera as related to therapy  
J. Amer. Med. Ass. 142, (1950):790
- DAMASHEK, W., und HENSTELL, H.H.: The diagnosis of polycythemia.  
Ann. Int. Med. 15, (1940):1360
- DOAN, Ch. A., WISEMANN, B.K., WRIGHT, Ch. St., GEYER, J.H., MYERS, W., and MYERS, J.W.:  
Radioactive phosphorus  $P_{32}$ . A six year clinical evaluation of internal radiation therapy.  
J. Laborat. Clin. Med. 32, (1947):943-969

- ELLINGER, F.: Lethal dose studies with x-rays.  
Radiology 44, (1945):125-142  
zit. DAMASHEK, s.o.
- ELLISON, R.R., GINSBERG, V., and WATSON, J.: Triethylenemelamine in polycythemia vera. A therapeutic trial.  
Cancer, N.Y., 6, (1953):327-332  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 147, (1953/54):342
- ERF, L.A.: Retention of  $P_{32}$  in whole and aliquot portions of tissues of a patient dead of leukemia  
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 47, (1941):287  
zit. HORST, s.o.
- ERF, L.A.: Radiophosphorus as a treatment of choice in primary polycythemia.  
Amer. J. Med. 1, (1946):363-366
- ERF, L.A.: Primary polycythemias; remissions induce by therapy with radiophosphorus  
Blood, 1, (1946):202-208
- ERF, L.A., and LAWRENCE, J.H.: Radiophosphorus - An agent for the satisfactory treatment of polycythemia and its associated manifestations;  
Ann. Int. Med. 19, (1943):587
- ERF, L.A., and LAWRENCE, J.H.: Clinical studies with the aid of radioactive phosphorus. The absorption and distribution of radiophosphorus in the blood and its excretion by normal individuals and patients with leukemia.  
J. Clin. Invest. 20, (1941):567-575
- ERF, L.A., and LAWRENCE, J.H.: Phosphor metabolism in neoplastic tissue.  
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 46, (1941):694  
zit. VANOTTI, s.o.
- ERF, L.A., and LAWRENCE, J.H.: Clinical studies with the aid of radiophosphorus; absorption, distribution of radiophosphorus in blood of, its excretion by, and its therapeutic effect on, patients with polycythemia.  
Ann. Int. Med. 15, (1941):276-290
- ERF, L.A., TUTTLE, L.W., and LAWRENCE, J.H.: Clinical studies with the aid of radiophosphorus. The retention in blood, the excretion and the therapeutic effect of radiophosphorus on patients with leukemia.  
Ann. Int. Med. 15, (1941):487-543
- PELLINGER, K. and VETTER, H.: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.  
Urban u. Schwarzenberg 1955
- FLAKS, HIMMEL und ZLOTNIK  
zit. Hdb. inn. Med. s.o.
- FORSBERG, A., and JACOBSSON, P.: Studies on Brownparce rabbit carcinoma with aid of radioactive isotopes.  
Acta radiol. Stockholm 26, (1945):523  
zit. HORST s.o.
- FREYSCHMIDT, P., MEHL, H.G. und KREMPIN, J.: Fraktionierte Gewebssaftuntersuchungen, VI Mitteilung. Vergleichende Bestimmung der Radioaktivität im Blut, Plasma und Gewebssaft nach Injektion von  $P_{32}$  bei Polycythämikern.  
Zschr. exper. Med. 123, (1954):177-190
- FRIEDEL, H.L., and STORAASLI, J.P.: The therapeutic application of radioactive phosphorus with special reference to the treatment of primary polycythemia and chronic leukemia.  
J. Clin. Invest. 28, (1949):1308-1323
- FRITZ-HUGH, T., and HODES, P.J.: Clinical experience with radiophosphorus in the treatment of certain blood dyscrasias.  
Amer. J. Med. Sc. 204, (1942):662-665
- GADERMANN, E.: Über das Verhalten des Kreislaufes bei Polycythämie. Einfluss der Blutbeschaffenheit auf die Hämodynamik.  
Klin. Wschr. 30, (1952):884
- GIBSON, J.G., HARRIS, A.W., and SWIGERT, V.W.: Clinical studies of blood volume. VIII. Macrocytic and hypochromic anemias due to chronic blood loss, hemolysis and miscellaneous causes, and polycythemia vera.  
J. Clin. Invest. 18, (1939):621-632  
zit. PRENTICE, BERLIN, and LAWRENCE, s.o.
- GIFFIN, and ALLEN  
Amer. J. Med. Sc. 185, (1933):1,  
zit. Hdb. inn. Med., s.o.
- GOLDECK, H.: Spezielle Therapie der Blutkrankheiten.  
1955 Urban & Schwarzenberg.
- GOLDECK, H.  
zit. PELLINGER und VETTER, s.o.
- GOLDECK, H., GROTH, H. und HORST, W.: Die radiophosphatbehandelte Polycythemia rubra vera mit längerer Nachbeobachtung.  
Zschr. klin. Med. 151, (1953):173-182
- GOLDECK, H., GROTH, H. und HORST, W.: Strahlentherapie mit  $P_{32}$  bei Polycythemia vera.  
Klin. Wschr. (1952):28-30

- GOLDECK, H., HORST, W., und SAUER, H.: Radio-Phosphat in der Therapie der Polycythaemia vera.  
Strahlentherapie 90, (1953):99
- GOLDECK, H. und REMY, D.: Eisenmangeluntersuchungen bei Polycythaemia vera.  
Klin. Wschr. (1953):155
- HADDEN, R.L.: The red cell mass in polycythemia vera in relation to diagnosis and treatment.  
Amer. J. Med. Sc. 196, (1938):493-503  
zit. PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE, s.o.
- HAHN, L., und HEVESY, G.: Rate of penetration of ions through capillary wall.  
Acta Physiol. Scand. 1, (1941):347
- HALL, B.E.: Therapeutic use of radiophosphorus in polycythemia vera, leukemia and allied diseases, in the use of isotopes in biology and medicine.  
Univ. Wisconsin Press (1948):353  
Zit. VANOTTI, s.o.
- HALL, B.E.: Radiophosphorus therapy.  
Cancer res. 8, (1948):383
- HALL, B.E., WATKINS, C.H., HARGRAVES, M.M., and GIFFIN, H.Z.: Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia vera: Results and haematologic complications.  
Amer. J. Med. Sc. 209, (1945):712
- Handbuch der Inneren Medizin 1952, Band II, 4. Aufl.
- HANSEN-PRUSS, O.C. und GOODMAN, E.G.: Acute leukemia as a terminal event in polycythemia vera. Report of two cases with autopsies.  
North Carolina Med. J. 4, (1943):254-258  
zit. LAWRENCE, s.o.
- HAYNAL, J., GRAF, F. und MATSCH, J.: Behandlung der Polycythaemie mit Hilfe der Herabsetzung der Funktion des Hypophysen-Hypothalamussystems mit p-Oxypropionphenol.  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 148, (1954):333
- HAYNAL, J., GRAF, F., MATSCH, J., SCELEY, M. und EGEDY, S.: Die Rolle des Hypophysen-Hypothalamussystems in der Pathogenese der Polycythaemia vera und der Polyglobulie.  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 136, (1952):259
- HEILMEYER, L.  
zit. FELLINGER und VETTER, s.o.
- HEILMEYER, L.: Radioisotopenbehandlung bei Blutkrankheiten  
Strahlentherapie 91, (1953):81
- HEMPFELMANN, L.H., REINHARD, E.H., MOORE, C.V., BIERBAUM, O.S., and MOORE, S.: Haematologic complications of therapy with radioactive phosphorus.  
J. Laborat. Clin. Med. 29, (1944):1020-1041
- HENSHAW, P.S., SNIDER, R.S. and RILEY, E.F.: Aberrant tissue developments in rats exposed to beta-rays.  
Radiology 52, (1949):401-415  
zit. BONSE, s.o.
- HERVE, A., et GOVAERTS, J.: Etude de l'élimination du radiophosphore dans certains états neoplastiques.  
Acta clin. belg. 5, (1950):157-167  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 132, (1951/52):150
- HEVESY, G., and ZERAHN, K.: Blood-cell-volume determination by means of blood cells labeled with radioactive tracer.  
Acta physiol. Scand. (Stockh.) 4, (1942):376  
zit. PRENTICE, BERLIN und LAWRENCE, s.o.
- HICKLING, R.A.: Gout, leukemia and polycythemia.  
The Lancet I (1953):57
- HILLER, J. und JAKOB, A.: Die Radioisotope  
Berlin - München 1952, Urban & Schwarzenberg
- HITZENBERGER, K.  
zit. Hdb. inn. Med., s.o.
- HOHL, K.: Züricher Erfahrungen über die klinische Anwendung von Radiophosphor, Radiojod und Radiogold.  
Oncologica (Basel) 7, (1954):106-126
- HOHLFELDER und REISSNER  
zit. KÖTTERS, A., s.o.
- HOLTHUSEN, H.: Grundlagen der therapeutischen Strahlenwirkungen.  
Hambg. Univ. Reden 12, (1951)
- HORST, W.: Zur Therapie der Polycythämie mit künstlichen Radioisotopen.  
Strahlentherapie (1951):196-198
- HORST, W. und SAUER, H.: Die Strahlentherapie der Polycythämie mit  $P_{32}$ .  
Dtsch. med. Wschr. (1951):1237-1241
- JACOBSEN, J.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der  $P_{32}$  und Röntgenstrahlen auf die Erythropoese der Laboratoriumsratte.  
Diss. Hamburg 1952.

- JACOBSON, L.O., and others: Studies on radiosensitivity of cells.  
Science (Lancaster) 107, (1948):248-250  
zit. GOLDECK, GROTH und HORST, s.o.
- JACOBSON, L.O., and SMITH, T.R.: The evaluation of the present forms of treatment of polycythemia rubra vera.  
Amer. Pract. 3, (1949):267
- JONES, H.B., WROBELL, C.J., and LYONS, W.R.: Method of distributing beta-radiation to reticuloendothelial system and adjacent tissues.  
J. Clin. Invest. 23, (1944):783-788  
zit. HILLER und JAKOB, s.o.
- JUSSEN, O.: Über die Verwendung des radioaktiven Phosphorisotopes  $P_{32}$  in der Medizin.  
Diss. Köln 1951
- KATSCH, G.: Urethanbehandlung bei Polyglobolie.  
Dtsch. med. Wschr. 74, (1949):1333
- KELSEY, F.E.: Radioactive isotopes in medical research, diagnosis and therapy.  
J. Amer. Med. Ass. 146, (1951):1131
- KENNEY, J.M.: Radioactive phosphorus as a therapeutic agent in malignant neoplastic disease.  
Cancer Res. 2, (1942):130
- KLIMPEL, W.: Zur Behandlung der Polycythaemia vera mit Stickstoff-Lost.  
Dtsch. med. Wschr. (1950):206-210
- KOLETZKY, S., BONTE, P.J., and FRIEDEL, H.L.: Production of malignant tumors in rats with radioactive phosphorus.  
Cancer Res. 10, (1950):129-138  
zit. BONSE, s.o.
- KÖTTERS, A.: Die Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei der Polycythämie.  
Diss. Münster 1950
- LAMERTON, L.F. and HARRIS, E.B.: Some autoradiographic studies of non-uniform distribution of radioactive phosphorus in tissues.  
Brit. Med. J. 2, (1951):932-936  
zit. FELLINGER und VETTER, s.o.
- LAWRENCE, J.H.: The control of polycythemia by marrow inhibition.  
J. Amer. Med. Ass. 141, (1949):13-18
- LAWRENCE, J.H.:  
zit. HILLER und JAKOB, s.o.
- LAWRENCE, J.H., BERLIN, N.J., and HUFF, R.L.: The nature and treatment of polycythemia.  
Medicine (Baltimore) 32, (1953):323-388
- LAWRENCE, J.H. and SCOTT, K.G.: Effect of  $P_{32}$  on blood of monkeys.  
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 48, (1941):155
- LAWRENCE, J.H., SCOTT, K.G., and TUTTLE, L.W.: Nuclear physics and therapy: Preliminary report on a new method for treatment of leukemia and polycythemia.  
Radiology 35, (1940):51-59
- LAWRENCE, J.H., TUTTLE, L.W., SCOTT, K.G. and CONNOR, C.L.: Studies on neoplasms with the aid of radioactive phosphorus; total phosphorus metabolism of natural and leukemic mice.  
J. Clin. Invest. 19, (1940):267-271
- LE ROY, G.V.  
Proc. Inst. Med. (Chicago) 18, (1950):63  
zit. ODENTHAL, s.o.
- LIEBESNY, P.: Grundlagen der medizinischen Anwendung von Radioisotopen.  
Klin. Med. (Wien) 10, (1955):176-194
- LINKE, A. und LASCH, H.G.: Ein Beitrag zur Chemotherapie der Polycythaemia vera.  
Dtsch. med. Wschr. (1953):1552-1555
- LINKE, A. und LASCH, H.G.: Stickstofflost-TEM-Urethan.  
Dtsch. med. Wschr. (1953):911
- LORENZ, E.: Some biologic effects of long continued irradiation.  
Amer. J. Roentgenol. 63, (1950):176-185
- LOW-BEER, B.V.A., LAWRENCE, J.H. and STONE, R.S.: The therapeutic use of artificially produced radioactive substances: Radiophosphorus, radiostrontium, radioiodine with special reference to leukemia and allied diseases.  
Radiology 39, (1942):575-597
- MANNING, J.H.: The diagnostic value of the sternal bone marrow puncture in polycythemia vera.  
Amer. J. Med. Sc. 14, (1947):469-475
- MARINELLI, L.D. and KENNEY, J.M.  
Radiology 37, (1941):691  
zit. MARINELLI, HINE und QUIMBY, s.o.
- MARINELLI, L.D., QUIMBY, E.H., and HINE, G.H.: Dosage determination with radioactive isotopes: Practical considerations in therapy and protection.  
Amer. J. Roentgenol. 59, (1948):260  
zit. HILLER und JAKOB, s.o.

- MARINELLI, L.D., HINE, G.H. and QUIMBY, E.H.: Dosisbestimmung bei radioaktiven Isotopen. Fundamentale Dosierungsformeln I  
Strahlentherapie 80, (1949):453-466
- MARINELLI, L.D., HINE, G.H. and QUIMBY, E.H.: Dosisbestimmung bei radioaktiven Isotopen. Biologische Betrachtungen und praktische Anwendungen II.  
Strahlentherapie 81, (1950):587-594
- MARIONI, U. and VOLTA, A.: Blut- und Plasmavolumen bestimmt durch Markierung der Erythrocyten mit  $P_{32}$  bei der experimentellen Kobalt Polycythämie.  
Arch. di sci. biol. (Milano) 36, (1944):197-205  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 158, (1955):227
- MARSHAK, A.: Uptake of  $P_{32}$  by nuclei of liver and tumors.  
Science 92, (1940):460-461
- MARSHAK, A.:  $P_{32}$  uptake by nuclei.  
J. Gen. Physiol. (Brit.) 25, (1941):275-291  
zit. VANOTTI, s.o.
- MARX, R.: Über die Bedeutung des Begriffes der Korrelationsstörung innerhalb des Blutgerinnungssystems für das Verständnis der Bedingtheit einiger haemorrhagischer und thrombophiler Diathesen.  
Arztl. Forschg. (1948):413
- MINOT, G.R. and BUCKMANN, T.E.: Erythraemia.  
Amer. J. Med. Sc. 166, (1923):469  
zit. LAWRENCE, s.o.
- MOLLISON, P.L., CHAPLIN, H. and VETTER, H.: The body to venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range.  
J. Clin. Invest. 32, (1953):1309
- MORRIS, R.G., SCHIFF, L. and FOULGER, J.  
zit. Hdb. inn. Med., s.o.
- MORSE, W.J.: Single cell autographs of bone marrow and blood from rats using radioactive phosphorus.  
Amer. J. Med. Sc. 270, (1950):522-529
- MUGLER, A. et GRAPPE, J.M.: Accès de goutte chez un polyglobulique traité par phosphore radioactive.  
Strasbourg méd. 4, (1953):341-346
- MERLINI, D. and TORCIGLIANI, A.: Untersuchungen über die kombinierte Alloxan-Ascorbinsäureverabreichung bei Polycythämie.  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 153, (1954):65
- ODENTHAL, F.: Über die Behandlung der Polycythämie mit Radiophosphor.  
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (1950):123, 56. Kongr.
- ODENTHAL, F.: Über die therapeutische Anwendung von radioaktivem Phosphor bei der Polycythaemia vera.  
Dtsch. med. Wschr. (1951):765-767
- ODENTHAL, F.: Behandlung der Polycythämie mit Radiophosphor.  
Strahlentherapie 85, (1951):199-203
- ODENTHAL, F.: Erfahrungen bei der klinischen Anwendung von  $P_{32}$ .  
Münch. Med. Wschr. (1952):2363-2370
- OIMER, J., MONGES, A. et BOYER, J.: De l'association leucose-polyglobulie.  
Sem. hôp. Paris (1951):3798-3802  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 139, (1952):280
- PABST, H.W., MARX, R. und CRAMER, H.: Neuere Erfahrungen bei der Behandlung der Polycythämie mit Radiophosphor.  
Med. Klin. (1953):274-276
- PECHER and SCOTT:  
zit. JUSSEN, s.o.
- PELC, S.R. and SPEAR, F.C.: Autoradiographs of avian fibroblasts in tissue culture made with  $P_{32}$ .  
Brit. J. Radiol. 23, (1950):287-289  
zit. HORST, s.o.
- PINKER, H. and BRAUN, H.: Über die Behandlung der Lymphogranulomatose, der Leukämie und Polycythämie mit Stickstofflost  
Arztl. Wschr. 4, (1949):133-137
- PLATT, W.R.: Effects of radioactive phosphorus on normal tissues. A histologic study of the changes induced in the organs of patients with malignant lymphomas  
Arch. Path. (Chicago) 43, (1947):1-4  
zit. WARREN, Mc MILLON and DIXON, s.o.
- PRENTICE, T.C., BERLIN, N.J. and LAWRENCE, J.H.: Effect of therapy on blood volume, blood pressure and spleen size in polycythemia vera.  
Arch. Int. Med. 89, (1952):584-590
- RAJEWSKI, B.: Schädigung durch natürliche und künstliche radioaktive Stoffe.  
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (1950):130, 56. Kongr.
- RAVETTA, M.: Beitrag zur Untersuchung der Pathogenese der Polycythaemia rubra.  
Haematologica (Pavia), 36, (1952):337-349  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 143, (1953):57

- REIMANN, F.: Über die Gerinnungsstörung bei Erythraemie, eine Betrachtung über die Bedeutung der "dritten Phase" der Gerinnung (Retraktion) im Organismus.  
Bull. Fac. Med., Istanbul, 18, (1955):418-437  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 165, (1956):309
- REINHARD, E.: Artificially prepared radioactive isotopes as means of administering radiation therapy.  
Amer. J. Roentgenol. 58, (1947):757-773
- REINHARD, E.: Diskussion,  
J. Amer. Med. Ass. 142, (1950):797
- REINHARD, E.H., MOORE, C.V., BIERBAUM, S.O. and MOORE, S.: Radioactive phosphorus as a therapeutic agent. A review of the literature and analysis of the results of treatment of 155 patients with various blood dyscrasias, lymphomas and other malignant neoplastic diseases.  
J. Laborat. Clin. Med. 31, (1946):107-215
- REZNIKOFF, P., FOOT, N.C. and BETHEA, J.M.: Etiologic and pathologic factors in polycythemia vera.  
Amer. J. Med. Sc. 189, (1935):753
- REZNIKOFF, P., TOSCANI, V. and FULLARTHORN, R.: Iron metabolism studies in normal subjects and polycythemic patients.  
J. Metr. 7, (1934): 221  
zit. ERF and LAWRENCE, s.o.
- RIODIAN, D.J.<sup>4</sup> and KENNY, P.: Radioactive isotopes, their application in clinical medicine.  
J. Irish. Med. Ass. 37, (1955):184-190
- ROSENTHAL, R.L.: Blood coagulation in leucemia and polycythemia: value of the heparin clotting time and clot retraction rate.  
J. Laborat. Clin. Med. 34, (1949):1321-1335  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 128, (1951):65
- ROSENTHAL, N. and ROSENTHAL, R.L.: Treatment of polycythemia vera with triethylene melamine. Summary of thirty cases.  
Arch. Int. Med. 90, (1952): 379-388  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 146, (1953):285
- SCHULTZ, M.O. and SIMMONS, S.J.: Use of radioactive copper in studies on nutritional anemia of rats.  
J. Biol. Chem. 142, (1942): 97-106  
zit. JUSSEN, s.o.
- SCHULZE, E., FRANKE, R. and THIELE, F.H.: Über die therapeutische Wirkung von TEM bei Hämoblastosen.  
Ärztl. Wechr. (1953):690-694
- SCHWARTZ, St.O. and EHRLICH, L.: The relationship of polycythemia vera to leucemia; a critical review.  
Acta haemat. (Basel), 4, (1950):129-147
- SCOTT, R.B.: Treatment of polycythemia vera rubra.  
Brit. Med. J., (1953):1128
- SGALITZER, M.: Praktische Anwendung der Röntgentotalbestrahlung bei Polycythäemie und chronischen Leukämien.  
Strahlentherapie, 56, (1936):341-350  
zit. KÖTTERS, s.o.
- SJÖSTRAND, T.: Determinations of the total amount of haemoglobin with CO.  
Acta physiol. Scand., 16, (1948):211  
zit. WAHLUND, s.o.
- SPELICH, W.: Ein Beitrag zur Behandlung der Polycythaemia vera mit N-Lost.  
Med. Klin. 44, (1949):1533
- STEALY, C.L.  
Amer. Med. Ass. 98, (1932):1714  
zit. Hdb. inn. Med., s.o.
- STEPHENS and KALTREIDER  
Ann. Int. Med. 10, (1937):1565  
zit. Hdb. inn. Med., s.o.
- STROEBEL, Ch.F.: Current status of radiophosphorus therapy.  
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 29, (1954):1-4  
ref. Kongr. zbl. inn. Med. 157, (1955):113
- STROEBEL, Ch.F., HALL, B.E. and PEASE, G.L.: Evaluation of radiophosphorus therapy in primary polycythemia.  
J. Amer. Med. Ass. 146, (1951):1301-1307
- SURIGONG, R.: Le traitement de la polycythemia par le chlorhydrate de N-bisméthyl-anémie.  
Helvet. med. acta 15, (1948):465  
zit. Hdb. inn. Med. s.o.
- TINNEY, W.S.:  
zit. BJERKELUND, s.o.
- TINNEY, W.S.: The prognosis of polycythemia.  
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 20, (1945):306  
zit. LAWRENCE BERLIN and HUFF, s.o.

- TISCHENDORF, W. und HERZOG, K.: Mehrjährige Beobachtungen über chronische Leukämien und Polycythämien.  
Dtsch. Arch.Klin.Med. 185, (1940):566
- VANOTTI, A.: Verwendung von radioaktiven Isotopen in der Therapie und als klinische Funktionsprüfungsmethode.  
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. (1950):102, 56 Kongr.
- VANOTTI, A.: Les isotopes radioactives en therapeutique.  
Schweiz.med.Wschr. 80, (1950):123-125
- VEREL, D.: Treatment of polycythemia vera with radiophosphorus.  
Proc.Roy.Soc.Med., London, 47, (1954): 857
- VIDEBAECK, A.: Polycythemia vera. Course and prognosis.  
Acta med.Scand. 138, (1950):179
- VINAZZER, H. und VETTER, H.: Weitere Untersuchungen über den Einfluss therapeutischer Dosen radioaktiver Isotope auf den Ablauf der Blutgerinnung.  
Acta haematol. (Basel) 12, (1954):245-252
- VINAZZER, H. und VETTER, H.: Gerinnungsstörung nach Anwendung von Radiophosphor und Radiogold.  
Med.Klin. (1953):611
- WAHLUND, H.: The total amount of haemoglobin and the blood volume in polycythemia vera treated with radiophosphorus  
Acta med.Scand. 150, (1954):199-205
- WALDENSTRÖM, I.: Die Behandlung mit Radioisotopen, hauptsächlich der Polycythaemie.  
Berliner med.Zschr. (1950):222-224
- WARREN, C.Sh.: The therapeutic use of radiophosphorus.  
Amer.J.Med.Sc. 209, (1945):701-711
- WARREN, C.Sh., Mc.MILLAN, J. and DIXON, F.J.: Effects of internal irradiation of mice with  $P^{32}$ .  
Radiology 55, (1950):375
- WASSERMANN, L.R.: Polycythemia vera, its course and treatment in relation to myeloid metaplasie and leukemia.  
Bull.N.Y.Acad.Med. 30, (1954):343-375  
ref.Kongr.zbl.inn.Med. 156, (1955):233
- WASSERMANN, L.R., LAWRENCE, J.H., BERLIN, N.J., DOBSON, R.L. and ESTREN, S.: The bone marrow picture in polycythemia vera before and after treatment with radioactive phosphorus.  
Acta med.Scand. 143 (1952):442-449
- WEISSBERGER, A.S. and HEINLE, R.W.  
Amer.J.Med.Sc. 214, (1947):469  
zit.WASSERMANN und Mitarb., s.o.
- WILKINSON, I.F. and FLETSCHER, F.: Effect of betachlorethylamine hydrochlorides in leukemia, Hodgkins disease and polycythemia vera.  
Lancet 2, (1947):541  
z.Hdb.inn.Med., s.o.
- WISEMANN, B.K., ROHN, R.J., BOURONCLE, B.A. and MEYERS, W.G.: The treatment of polycythemia vera with radioactive phosphorus.  
Ann.Int.Med. 34, (1951):311-330
- WOLFERS, H.:  
zit.FELLINGER und VETTER, s.o.
- WOODARD, H.Q. and KENNY, I.M.: Relation of phosphatase activity in bone tumors to deposition of radioactive phosphorus.  
Amer.J.Roentgenol. 47, (1942):227-239  
zit.HORST, s.o.
- WRIGHT, Ch.St.: Leukemia, polycythemia and related diseases.  
Amer.J.Roentgenol. 64, (1950):907-912

## I E B E N S L A U F .

Am 26. Februar 1931 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. H.Coerper und seiner Ehefrau Margarete, geb. Retter, in Meisenheim am Glan geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Realprogymnasiums in Meisenheim legte ich nach vorübergehendem Besuch des Staatlichen Gymnasiums in Bad Kreuznach im Juli 1951 in Meisenheim an dem Paul-Schneider-Gymnasium die Reifeprüfung ab.

Zu Beginn des Wintersemesters 1951/52 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Tübingen und bestand dort nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung. Nach je einem Studiensemester an der Universität in Hamburg und Freiburg studierte ich während der letzten vier klinischen Semester an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz; hier legte ich im Juni 1957 das medizinische Staatsexamen ab.



